

Vergleichende Untersuchungen
über Hämodynamik und Pharmakokinetik
nach oraler Applikation
von Isosorbid-2-Mononitrat
und Isosorbid-5-Mononitrat

Friedrich Seidel

1981



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548325_0032

Aus der Inneren Abteilung der Stiftsklinik Augustinum München

Chefarzt: Professor Dr. D. Michel

Vergleichende Untersuchungen über Hämodynamik und Pharmakokinetik
nach oraler Applikation von Isosorbid-2-Mononitrat und
Isosorbid-5-Mononitrat.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Friedrich Seidel

aus München

1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. D. Michel
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. 11. 81



Vergleichende Untersuchungen über Hämodynamik und Pharmakokinetik
nach oraler Applikation von Isosorbid-2-Mononitrat (IS-2-MN)
und Isosorbid-5-Mononitrat (IS-5-MN)

I n h a l t :

- I. Einleitung
- II. Patienten
- III. Methoden
 - a) Patienten-Vorbereitung
 - b) Kathetertechnik
 - c) Meßtechnik
 - d) Applikation der Mononitrate
 - e) Gewinnung der Plasmaproben
 - f) Weiteres diagnostisches Vorgehen
 - g) Auswertung:
 - 1) Druckkurven
 - 2) Herzminutenvolumen und Herzindex
 - 3) Herzfrequenz
 - 4) Schlagvolumen
 - 5) Sauerstoffsättigung
 - 6) Widerstandswerte
 - 7) Normalwerte
- IV. Ergebnisse
 - 1) Placebo
 - 2) Isosorbid-2-Mononitrat
 - a) Systolischer Pulmonalarteriendruck
 - b) Diastolischer Pulmonalarteriendruck
 - c) Mittlerer Pulmonalarteriendruck
 - d) Mittlerer Pulmonalkapillardruck
 - e) Linksventriculärer enddiastolischer Druck
 - f) Linksventriculärer systolischer Druck
 - g) Systolischer Aortendruck
 - h) Diastolischer Aortendruck
 - i) Mittlerer Aortendruck

- k) Herzindex
- l) Schlagvolumen
- m) Herzfrequenz
- n) Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
- o) Gesamtwiderstand im kleinen Kreislauf
- p) Widerstand im großen Kreislauf
- r) Plasmaspiegel

3) Isosorbid-2-Mononitrat 5 mg

4) Isosorbid-5-Mononitrat

- a) Systolischer Pulmonalarteriendruck
- b) Diastolischer Pulmonalarteriendruck
- c) Mittlerer Pulmonalarteriendruck
- d) Mittlerer Pulmonalkapillardruck
- e) Linksventriculärer enddiastolischer Druck
- f) Linksventriculärer systolischer Druck
- g) Systolischer Aortendruck
- h) Diastolischer Aortendruck
- i) Mittlerer Aortendruck
- k) Herzindex
- l) Schlagvolumen
- m) Herzfrequenz
- n) Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
- o) Gesamtwiderstand im kleinen Kreislauf
- p) Widerstand im großen Kreislauf
- r) Plasmaspiegel

5) Vergleich zwischen Isosorbid-2- und Isosorbid-5-Mononitrat

- a) Gleichsinnige Veränderungen
- b) Gegensinnige Veränderungen
- c) Vergleich der Plasmaspiegel

- V. Diskussion
VI. Zusammenfassung
VII. Schluß
VIII. Literaturverzeichnis

Abkürzungen zu Bildlegenden und Tabellen

AOP _{syst} diast mean	= systolischer, diastolischer, mittlerer Aortendruck
AVD _{O₂}	= arteriovenöse Sauerstoffdifferenz
C _{IS-2-MN} C _{IS-5-MN}	= Plasmakonzentration der Mononitrate
-Δ PAP _{diast}	= Differenz der diastolischen Pulmonalarteriendrucke vor und nach Medikamentengabe
HMV	= Herzminutenvolumen
HR	= Herzfrequenz
ISDN	= Isosorbiddinitrat
IS-2-MN	= Isosorbid-2-Mononitrat
IS-5-MN	= Isosorbid-5-Mononitrat
LVEDP	= linksventriculärer enddiastolischer Druck
LVSP	= linksventriculärer systolischer Druck
MI	= Mitralinsuffizienz
MST	= Mitralstenose
n.s.	= nicht signifikant
p	= probability
PAP _{syst} diast mean	= systolischer, diastolischer, mittlerer Pulmonalarteriendruck
PCP _{mean}	= Pulmonalkapillarmitteldruck
r	= Korrelationskoeffizienz
R _{pulm}	= Gesamtwiderstand im Lungenkreislauf
R _{system}	= Systemwiderstand, peripherer Widerstand
S = SE	= Standardabweichung (standard error)
SV	= Schlagvolumen
t	= Zeit auf der Abszisse

I. Einleitung

Die Therapie der Angina pectoris ist seit Einführung der langwirkenden Nitrate in eine neue Phase eingetreten. Anfängliche Kontroversen darüber, ob Isosorbiddinitrat (ISDN) nur bei sublingualer oder auch bei oraler Anwendung wirksam wird, konnten beigelegt werden.^{1,2}

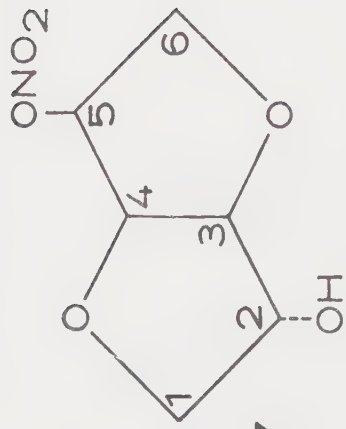
Da oral appliziertes ISDN eine Plasmahalbwertszeit von ca. 45 Minuten besitzt,^{2,8} kann die Muttersubstanz nicht für die über mehr als 4 Stunden nachweisbare antianginöse Wirkung verantwortlich sein, die durch Reduktion der ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG dokumentierbar ist.

Es ist bekannt, daß ISDN in der Leber rasch denitriert wird.³ Als Metaboliten wurden 2- und 5-Isosorbid-Mononitrat identifiziert⁴ (Abb. 1).

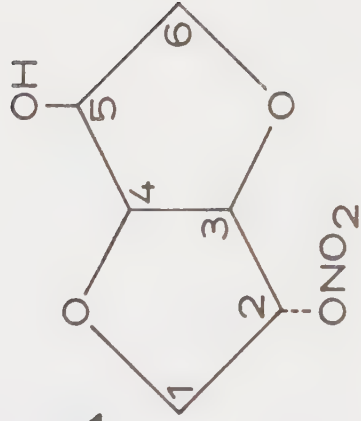
Diese Metaboliten sind nach oraler Gabe von ISDN über 6 Stunden in nur gering abnehmender Konzentration im Plasma nachweisbar.⁵ Sie kommen als Träger der vielfach mit klinischen Methoden nachgewiesenen Langzeitwirkung nach Gabe von ISDN infrage.⁹ Erste klinische Untersuchungen, bei denen IS-2-MN und IS-5-MN intravenös appliziert wurden, wiesen eine mit ISDN vergleichbare Wirkung beider Mononitrate auf die ST-Streckensenkung im Belastungs-EKG nach.^{6,7}

Auch hämodynamische Wirkungen beider Isosorbidmononitrate konnten bereits demonstriert werden.^{10,11}

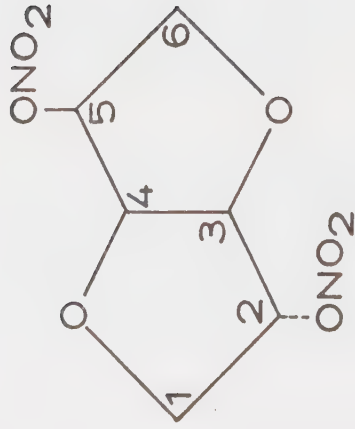
Die vorliegende Untersuchung befaßt sich mit der Frage, ob die oral applizierten Mononitrate IS-2-MN und IS-5-MN hämodynamische Wirkungen zeigen und ob diese mit den gemessenen Plasmaspiegeln in Zusammenhang zu bringen sind.



IS-5-MN



IS-2-MN



ISDN



II. Patienten

Es wurden 28 Patienten in einem 2-jährigen Zeitraum untersucht (1978 bis 1980). In die Studie wurden nur diejenigen Patienten aufgenommen, bei denen aus diagnostischen Gründen sowohl eine Katheterisierung des linken als auch des rechten Herzens notwendig erschien. Die Patienten wurden in der Reihenfolge ihrer Zuweisung zur invasiven kardiologischen Diagnostik untersucht, wobei die ersten zwei Patienten Gruppe 3, die folgenden 9 Patienten Gruppe 1, die darauffolgenden 13 Patienten Gruppe 2 und die weiteren 4 Patienten die Placebo-Gruppe bildeten.

11 Patienten (Gruppe 1 und 3) erhielten IS-2-MN, darunter 6 Männer und 5 Frauen, 13 Patienten (Gruppe 2) erhielten IS-5-MN, darunter 5 Männer und 8 Frauen, 4 Patienten erhielten Placebo, darunter 3 Männer und 1 Frau.

Hinsichtlich der Diagnosen setzt sich das Patienten-Kollektiv wie folgt zusammen (Tabelle 1):

In der Placebo-Gruppe wurden 1 Patient mit Aortenstenose, 1 Patient mit Aorteninsuffizienz, 1 Patient mit Mitralstenose und 1 Patient mit Mitralklappenprolaps untersucht.

Die Mittelwerte für das Lebensalter, die Größe, das Gewicht und die Körperoberfläche in beiden Gruppen sind aus nachstehender Tabelle zu entnehmen. Gruppe 3 ist hierbei nicht berücksichtigt (Tabelle 2).

Tabelle 1

Diagnose	Gruppe 1 .+3 (IS-2-MN)	Gruppe 2 (IS-5-MN)	gesamt
Mitralvitium	4 (2 MST, 2 MI)	8	12
Mitralprothesen- Insuffizienz	1	0	1
Aortenvitium	1	2	3
Zweiklappen- erkrankung	3	0	3
Kongestive Kardiomyopathie	1	3	4
Arterielle Embolie	1	0	1
	11	13	24

Tabelle 2

	Gruppe 1 (IS-2-MN)	Gruppe 2 (IS-5-MN)
Lebensalter ges. $\pm$ 1 S	53,0 $\pm$ 10,2 J.	49,8 $\pm$ 12,1 J.
Männer	43,5 $\pm$ 6,1 J.	45,0 $\pm$ 11,0 J.
Frauen	60,6 $\pm$ 4,1 J.	52,8 $\pm$ 12,4 J.
Größe ges. $\pm$ 1 S	165,9 $\pm$ 10,5 cm	166,3 $\pm$ 9,4 cm
Männer	175,5 $\pm$ 7,0 cm	174,6 $\pm$ 9,9 cm
Frauen	158,2 $\pm$ 3,9 cm	161,1 $\pm$ 3,9 cm
Gewicht ges. $\pm$ 1 S	63,0 $\pm$ 13,3 kg	64,1 $\pm$ 13,1 kg
Männer	71,1 $\pm$ 10,6 kg	72,1 $\pm$ 17,1 kg
Frauen	56,5 $\pm$ 12,3 kg	59,0 $\pm$ 7,1 kg
Körperoberfläche ges. $\pm$ 1 S	1,69 $\pm$ 0,22 m ²	1,71 $\pm$ 0,22 m ²
Männer	1,86 $\pm$ 0,16 m ²	1,86 $\pm$ 0,27 m ²
Frauen	1,56 $\pm$ 0,17 m ²	1,62 $\pm$ 0,11 m ²

III. Methoden

- a) Die Vorbereitung der Patienten zur Untersuchung erfolgte nach einheitlichen Richtlinien.

Kein Patient stand unter einer Nitrat-Therapie.

Herzglykoside, Diuretika und Antihypertonika wurden beibehalten. Am Untersuchungstag blieb der Patient bis zur Untersuchung nüchtern und ohne Medikamente.

- b) Katheter-Technik

Nach Lokalanästhesie mit 20 ml Xylocain 2 % in der rechten Leistenregion wurde zunächst in Seldinger-Technik ein Hettler-Besteck in die rechte Femoralvene eingeführt. Über das Hettler-Besteck wurde ein Thermodilutionskatheter Charriere 7 mit aufblasbarem Ballon unter Durchleuchtungskontrolle durch das rechte Herz in die Pulmonalarterie vorgeführt, so daß pulmonaler Arteriendruck und Herzminutenvolumen, sowie durch weiteres Vorschieben und eventuell zusätzliches Aufblasen des Ballons auch der Pulmonalkapillardruck meßbar waren. Nach Aufzeichnung der basalen hämodynamischen Werte wurde die rechte Femoralarterie in der gleichen Region punktiert. In Seldinger-Technik wurde ein Pigtail-Katheter Charriere 7 unter Durchleuchtungskontrolle in den linken Ventrikel vorgeschoben. Anschließend an die Messung der linksventriculären Druckwerte in einem hohen (150 oder 300 mm Hg) und in einem niedrigen Druckbereich (30 oder 60 mm Hg zur Aufzeichnung des linksventriculären enddiastolischen Druckes) wurde unter kontinuierlicher Druckregistrierung ein Rückzugsmanöver in die Aorta durchgeführt.

- c) Meßtechnik

Als elektromechanische Wandler wurden Statham-Elemente eingesetzt, die in Höhe eines Punktes 5 cm unterhalb der Sternum-Mitte positioniert wurden. Dieser Punkt

diente als Nullpunkt bei der Druckregistrierung. Als Druckverstärker- und Registriereinrichtung (Pigment-schreiber) wurde ein Hellige-Druckmeßplatz eingesetzt.

Zur Bestimmung des Herzminutenvolumens wurde ein computerisiertes Thermodilutionsgerät (Roche-HZV-Monitor) eingesetzt. Herzminutenvolumen, Herzfrequenz und Schlagvolumen werden von diesem Gerät automatisch in vorwählbaren Zeitintervallen ausgedruckt. Die Blutproben zur Bestimmung der Sauerstoffsättigung wurden arteriell aus der Aortenwurzel und venös aus dem Pulmonalarterienstamm in einer heparinisierten Plastikspritze entnommen. Die Sauerstoffsättigung wurde in einem Oxymeter (American Optical Company) bestimmt. Die Röntgeneinrichtung (Firma Müller) verfügt über eine Fernsehkette.

- d) Nach der Messung der hämodynamischen Basalwerte erhielten die Patienten 10 mg (2 Tabl. à 5 mg) eines Isosorbid-Mononitrates (Gruppe 1: 10 mg IS-2-MN, Gruppe 2: 10 mg IS-5-MN). Die Zufuhr erfolgte oral. Es wurden 50 bis 100 ml Leitungswasser nachgetrunken. Abweichend hiervon hatten 2 Patienten in einer Vorstudie je 5 mg IS-2-MN erhalten. Diese Patienten sind in Tabelle 2 nicht enthalten. 4 weitere Patienten erhielten als Kontrollgruppe Placebo-Tabletten.

Die hämodynamischen Messungen und die Bestimmung der Sauerstoffsättigung wurden, wie beschrieben, nach 10, 20 und 30 Minuten wiederholt, wobei wegen der Dauer der Meßvorgänge und Schwierigkeiten bei der Katheterplatzierung zeitliche Verschiebungen bis zu 3 Minuten auftraten.

- e) Vor Gabe der Mononitrate, sowie ebenfalls 10, 20 und 30 Minuten nach deren Einnahme, wurden Blutproben zur Bestimmung der Mononitrat-Plasmakonzentration aus der Pulmonalarterie entnommen. Dazu wurden 10 ml Blut in

eine mit Heparin benetzte Plastikspritze aufgezogen. Unmittelbar daran anschließend wurde das Blut über 10 Minuten bei 4.000 U/min. in einem nitratfreien Plastikzentrifugenröhrchen zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde sofort nach dem Zentrifugieren in ein verschließbares, nitratfreies Plastikröhrchen pipettiert. Unmittelbar anschließend wurde das Plasma schockgefroren. Hierzu stand eine Kältemischung aus Kohlendäureschnee und Methanol bereit. Bis zum Versand wurden die Plasmaproben bei -30°C gelagert. Die Bestimmung der Mononitrat-Plasmaspiegel wurde gaschromatographisch durchgeführt (Dr. Chasseaud, Department of Metabolism and Pharmacokinetics, Huntingdon Research Centre, Huntingdon PE 18 6 ES, England).

f) Im Anschluß an die genannten Messungen wurden die erforderlichen invasiven kardiologischen Untersuchungen durchgeführt (meist Laevographie, Aortographie und Koronarangiographie).

g) Auswertung

1) Aus den Druckkurven wurden je 8 bis 12 Maxima oder Minima graphisch gemittelt. Abweichend hiervon wurden bei absoluter Arrhythmie je 8 bis 12 Maxima oder Minima einzeln mit dem Zirkel vermessen und arithmetisch gemittelt. Die Mitteldruckwerte in den großen Arterien und Vorhöfen wurden sowohl planimetrisch als auch elektronisch und nach folgender Formel ermittelt:

$$P_{\text{mittel}} = 0,43 \cdot (P_{\text{syst}} - P_{\text{diast}}) + P_{\text{diast}}$$

Alle 3 Verfahren ergaben bis auf wenige Ausnahmen gut übereinstimmende Mitteldruckwerte.

2) Die Herzminutenvolumina (HMV) wurden aus 3 bis 5 automatischen Messungen gemittelt. Ebenso wurde bei der

3) Herzfrequenz (HR) und beim

4) Schlagvolumen (SV) verfahren.

Der Herzindex (CI) wurde als Quotient aus dem gemittelten HMV und der nach folgender Formel (Du Bois & Du Bois) berechneten Körperoberfläche ermittelt:

$$\text{Körperoberfläche} = \frac{71,84 \cdot (\text{Körpergewicht in kg}^{0,425})}{(\text{Körpergröße in cm}^{1,725}) \cdot 10.000}$$

- 5) Die Werte für die Sauerstoffsättigung wurden in Volumenprozent umgerechnet nach der Formel:

$$S_{O_2} (\text{Vol}\%) = \frac{1,34 \cdot \text{Hb} (\text{g}/100 \text{ ml})}{100} \cdot S_{O_2} (\%)$$

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD_{O_2}) ergibt sich aus der Differenz zwischen arterieller und venöser Sauerstoffsättigung.

- 6) Die Widerstandswerte im kleinen und großen Kreislauf wurden nach folgender Formel errechnet:

$$R = \frac{1,332 \cdot 60}{\text{HMF}} \cdot P_2 - P_1 \text{ (dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}\text{)}$$

Die Druckdifferenz $P_2 - P_1$ bedeutet beim Gesamtwiderstand des kleinen Kreislaufs ($R_{\text{pulm.}}$) die Differenz aus dem Pulmonalarterienmitteldruck und dem Mitteldruck im linken Vorhof. Dieser wurde, wie allgemein in der Kardiologie üblich, auf 5 mm Hg veranschlagt*, da er mit Hilfe der geschilderten Kathetertechnik nicht direkt gemessen werden kann. Zur Errechnung des Widerstandes im großen Kreislauf ($R_{\text{system.}}$) ist die Differenz aus dem Aortenmitteldruck und dem Mitteldruck im rechten Vorhof, der hilfsweise auf 5 mm Hg veranschlagt wird, einzusetzen.

- 7) Statistische Methode 12,13:

Da bei den beschränkten Kollektiven eine Normalverteilung der Meßwerte, die eine Anwendung des effektiveren t-Tests nach Student erlaubt hätte, nicht bewiesen werden konnte, wurde zur statistischen Sicherung der weniger effektive U-Test nach Wilcoxon für paarweise verbundene Stichproben herangezogen (Rangtest). Die Ergebnisse stimmen weitgehend

*) Ausnahme: Mitralfehler

mit dem zur Probe durchgeführten t-Test für paarweise verbundene Stichproben überein. Dies könnte als Hinweis auf eine Normalverteilung der Meßwerte betrachtet werden. Außerdem wurde eine Korrelationsanalyse zwischen Plasmaspiegel und Änderung der Druckwerte durchgeführt.

8) Normalwerte:

Pulmonalarteriendruck: $PAP_{syst} < 30$ mm Hg $PAP_{diast} < 15$ mm Hg
 $PAP_{mittel} < 20$ mm Hg

Pulmonalkapillarmitteldruck $PCP_{mittel} < 15$ mm Hg.

Aortendruck $AOP_{syst} < 140$ mm Hg, $AOP_{diast} < 90$ mm Hg
 $AOP_{mittel} < 100$ mm Hg

Linker Ventrikel: $LVSP < 140$ mm Hg, $LVEDP < 15$ mmHg

Herzindex (CI) $> 2,8$ l/min/m²

Herzfrequenz (HR) < 90 /min

Schlagvolumen (SV): ca. 70 ml

Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD_{O_2}): < 5 Vol.%

Gesamtwiderstand im kleinen Kreislauf $^2(R_{pulm.}) < 200$ dyn • sec • cm⁻⁵

Widerstand im großen Kreislauf ($R_{system.}$) < 1.600 dyn • sec • cm⁻⁵

IV. Ergebnisse

Die Ergebnisse werden zur besseren Übersichtlichkeit in Tabellenform und graphisch dargestellt. Die angegebene Toleranz beträgt eine Standardabweichung (± 1 s).

1) Kontrollgruppe mit Placebo (Tabelle 3)

Als Kontrollgruppe wurden 4 Patienten, davon 3 Männer und 1 Frau, nach Gabe von Placebo untersucht. Die Patienten unterschieden sich von den Verumgruppen nicht wesentlich hinsichtlich der Körpergröße ($167,3 \pm 8,6$ cm), waren jedoch durchschnittlich um 4 bis 5 kg schwerer ($69,1 \pm 8,7$ kg), sie waren auch 5 bis 8 Jahre älter als die Patienten der Verumgruppen ($58,3 \pm 4,3$ Jahre). Alle untersuchten Parameter wiesen innerhalb 30 Minuten

Tabelle 3

Placebo 4 Patienten Mittelwerte $\pm$ s	vor	10 Min. nach	20 Min. nach	30 Min. nach
HMV (l/min)	5,38 $\pm$ 2,55	4,86 $\pm$ 2,01	4,92 $\pm$ 1,87	5,08 $\pm$ 1,85
CI (l/min/m ²)	2,97	2,68	2,73	2,83
SV (ml)	69,3 $\pm$ 38,6	64,9 $\pm$ 30,1	70,8 $\pm$ 30,8	72,5 $\pm$ 30,5
HR (min ⁻¹)	82,0 $\pm$ 20,2	87,5 $\pm$ 22,0	82,7 $\pm$ 28,8	74,1 $\pm$ 21,3
PAP (mm Hg)				
syst	44,3 $\pm$ 33,1	44,3 $\pm$ 28,0	46,0 $\pm$ 28,6	45,0 $\pm$ 26,4
diast	20,0 $\pm$ 14,4	22,3 $\pm$ 15,0	21,8 $\pm$ 15,1	22,8 $\pm$ 15,2
mittel	30,25 $\pm$ 22,6	31,25 $\pm$ 19,7	32,0 $\pm$ 20,7	33,0 $\pm$ 19,9
LVEsp (mm Hg) (3 Pat.)	129,3 $\pm$ 9,3	132,7 $\pm$ 16,6	138 $\pm$ 18,0	134,7 $\pm$ 22,5
LVEDP (mm Hg)	21,3 $\pm$ 14,6	20,3 $\pm$ 9,3	25,0 $\pm$ 13,2	21,7 $\pm$ 7,1
AOP (mm Hg)				
syst	123,75 $\pm$ 15,5	129,0 $\pm$ 19,1	128,5 $\pm$ 27,5	127,5 $\pm$ 20,6
diast	74,5 $\pm$ 6,4	74,25 $\pm$ 7,1	74,0 $\pm$ 9,6	74,0 $\pm$ 4,9
mittel	98,75 $\pm$ 14,6	100,75 $\pm$ 14,4	96,0 $\pm$ 19,4	99,75 $\pm$ 14,5
R _{pulm} (dyn·sec·cm ⁻⁵)	444 $\pm$ 495	512 $\pm$ 438	512,5 $\pm$ 447	530,5 $\pm$ 439
R _{system.}	1592 $\pm$ 633	1736,5 $\pm$ 587	1628 $\pm$ 707	1594 $\pm$ 431
AVD _{O₂} (Vol.%)	5,125 $\pm$ 1,57	4,975 $\pm$ 1,44	5,1 $\pm$ 1,49	----

nur unwesentliche Änderungen auf, so daß unter den gegebenen Verhältnissen für diesen Zeitraum konstante hämodynamische Verhältnisse angenommen werden können. Wegen der starken Streuung der Ausgangswerte in den Verumgruppen erschien es gerechtfertigt, die hämodynamischen Werte vor und nach Applikation der Mononitrate intraindividuell und nicht interindividuell zu vergleichen.

2) Ergebnisse nach 10 mg Isosorbid-2-Mononitrat oral

- a) bis c) Pulmonalarteriendruck (PAP_{syst} , PAP_{diast} , PAP_{mittel}) (Tabelle 4, Abb. 2)

Die Ergebnisse von 9 (nach 10 Minuten von 8) Patienten waren auswertbar. Systolische (8 von 9), diastolische (6 von 9) und Mitteldruckwerte (8 von 9) lagen in der Kontrollperiode oberhalb der Normalbereiche.

Die nach 10 Minuten noch geringe und nur beim diastolischen Pulmonalarteriendruck signifikante Druckabnahme wurde nach 20 Minuten sowohl beim PAP_{syst} als auch beim PAP_{diast} und beim PAP_{mittel} hochsignifikant. In den folgenden 10 Minuten nahm der Druck nicht mehr wesentlich ab. Die Drucksenkung erreichte eine Größe zwischen 23 % (PAP_{syst}), 27 % (PAP_{diast}) und 30 % (PAP_{mittel}). Bei Berücksichtigung des nicht elektronisch, sondern nach der genannten Formel (III, g, 1) berechneten Pulmonalarterienmitteldruckes war die Drucksenkung auch schon nach 10 Minuten signifikant ($P = 5\%$). PAP_{diast} und PAP_{mittel} näherten sich nach 30 Minuten dem oberen Normbereich an, PAP_{syst} blieb erhöht.

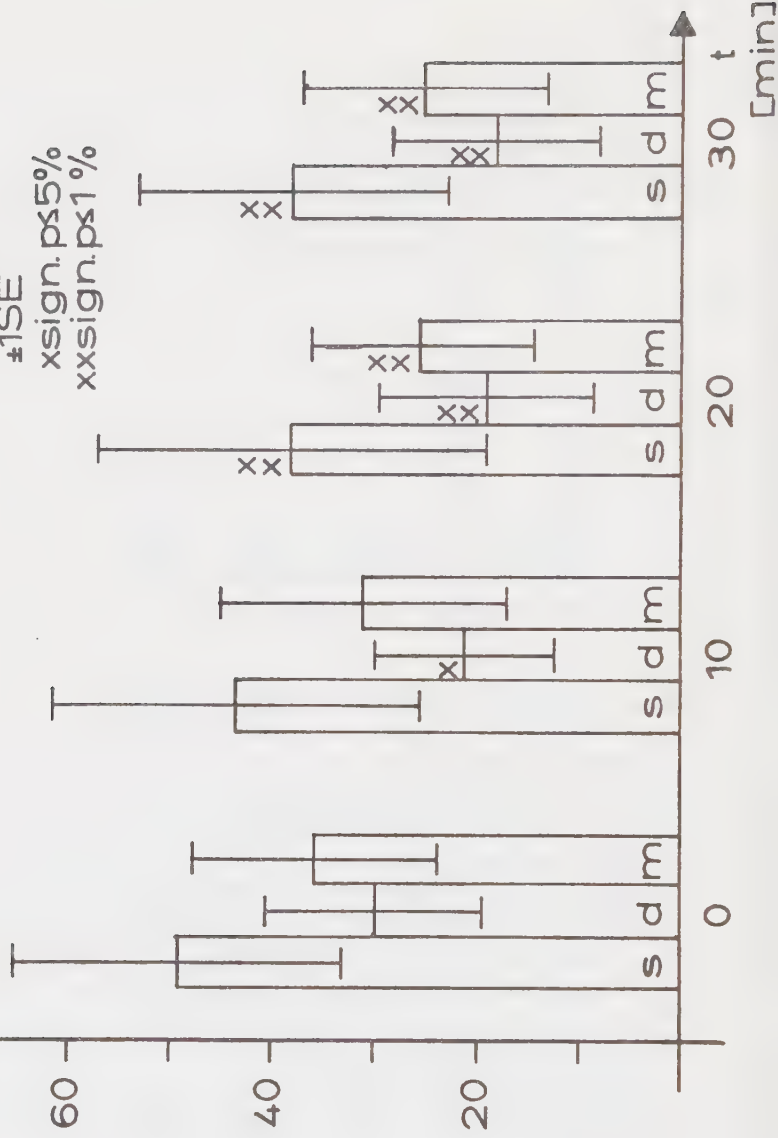
Tabelle 4

	t min	$\bar{x}$	1 s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz U Wilcoxon-U-Test
PAP syst	0	49,1	16,2	9	-	-	6	
	10	43,5	18,0	8	-5,6	-11,4	1	n.s.
	20	38,0	19,1	9	-11,1	-22,6	1	p = 1 %
	30	37,8	15,2	9	-11,3	-23,0	0	p < 1 %
PAP diast	0	24,8	10,4	9	-	-	8	
	10	21,3	8,9	8	-3,5	-14,1	1	p < 5 %
	20	19,1	10,4	9	-5,7	-23,0	0	p = 1 %
	30	18,0	10,1	9	-6,8	-27,4	0	p < 1 %
PAP mittel	0	35,7	12,1	9	-	-	8	
	10	30,9	14,1	8	-4,8	-13,4	8,5	n.s.
	20	25,1	10,9	9	-10,6	-29,7	0	p = 1 %
	30	25,0	12,0	9	-10,7	-30,0	0	p < 1 %

IS-2-MN

PAP
[mmHg]

s=syst.
d=diast.
m=mean
±1SE
xsign.p≤5%
xxsign.p≤1%



d) Pulmonalkapillarmitteldruck (Tabelle 5, Abb. 3)

Bei 6 Patienten war der PCP_{mittel} an allen Meßzeitpunkten auswertbar. Bei 3 Patienten fehlten 2 bis 3 Werte. Letztere wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

In der Kontrollperiode lagen die Druckwerte überwiegend (5 von 6) oberhalb des Normbereiches.

Bereits nach 10 Minuten fand sich eine ausgeprägte signifikante Drucksenkung um im Mittel 7,5 mm Hg oder 26 %. Nach 20 und 30 Minuten war eine weitere weniger deutliche Druckabnahme um 33 bzw. 35 % gegenüber dem Ausgangswert zu registrieren. 3 von 6 Werten lagen nach 30 Minuten im Normbereich.

e), f) Systolischer und enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (Tabelle 6, Abb. 4 und Abb. 5)

Bei 6 Patienten war der systolische Druck im linken Ventrikel auswertbar. Bei 4 Patienten lagen die Druckwerte in^{der} Kontrollperiode oberhalb, bei 2 Patienten unterhalb des Normbereichs. Im Mittel fand sich eine Druckreduktion, wobei der Druck sich nach 10, 20 und 30 Minuten um je 7 bis 8 mm Hg bzw. 5 bis 6 % gleichmäßig verminderte. Eine statistische Sicherung war nicht möglich, da zu allen Meßzeitpunkten auch Druckanstiege zu beobachten waren.

Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel war nur bei 3 Patienten zu allen Meßzeitpunkten auswertbar. Die Druckreduktion nach Medikamentengabe lag zwischen 4,3 und 4,7 mm Hg bzw. 33 bis 49 % der Ausgangswerte. Wegen der geringen Stichprobenzahl war die Durchführung des Wilcoxon-U-Tests nicht möglich. Der ersatzweise unter der Annahme einer Normalverteilung des Kollektivs durchgeführte Student-t-Test für gepaarte Beobachtungen ergab eine signifikante Senkung des linksventriculären enddiastolischen

Tabelle 5

	t (min)	$\bar{x}$	$\pm 1s$	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz Wilcoxon U-Test
PCP mittel (mm Hg)	0	29,0	9,4	6	-	-	-	
	10	21,5	9,7	6	-7,5	-25,9	6	o p = 5%
	20	19,5	7,9	6	-9,5	-32,8	6	o p = 5%
	30	18,8	8,7	6	-10,2	-35,2	6	o p = 5%

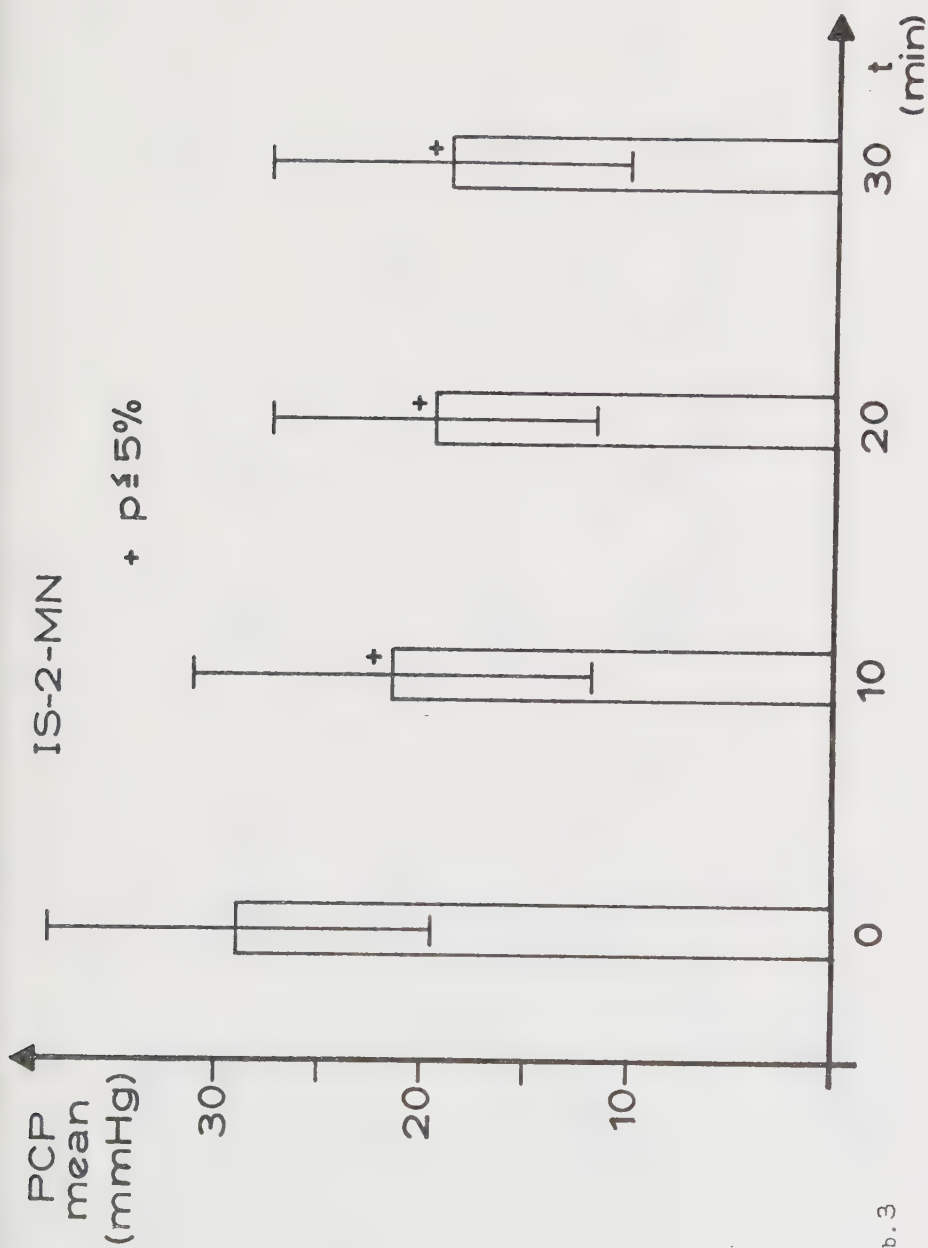
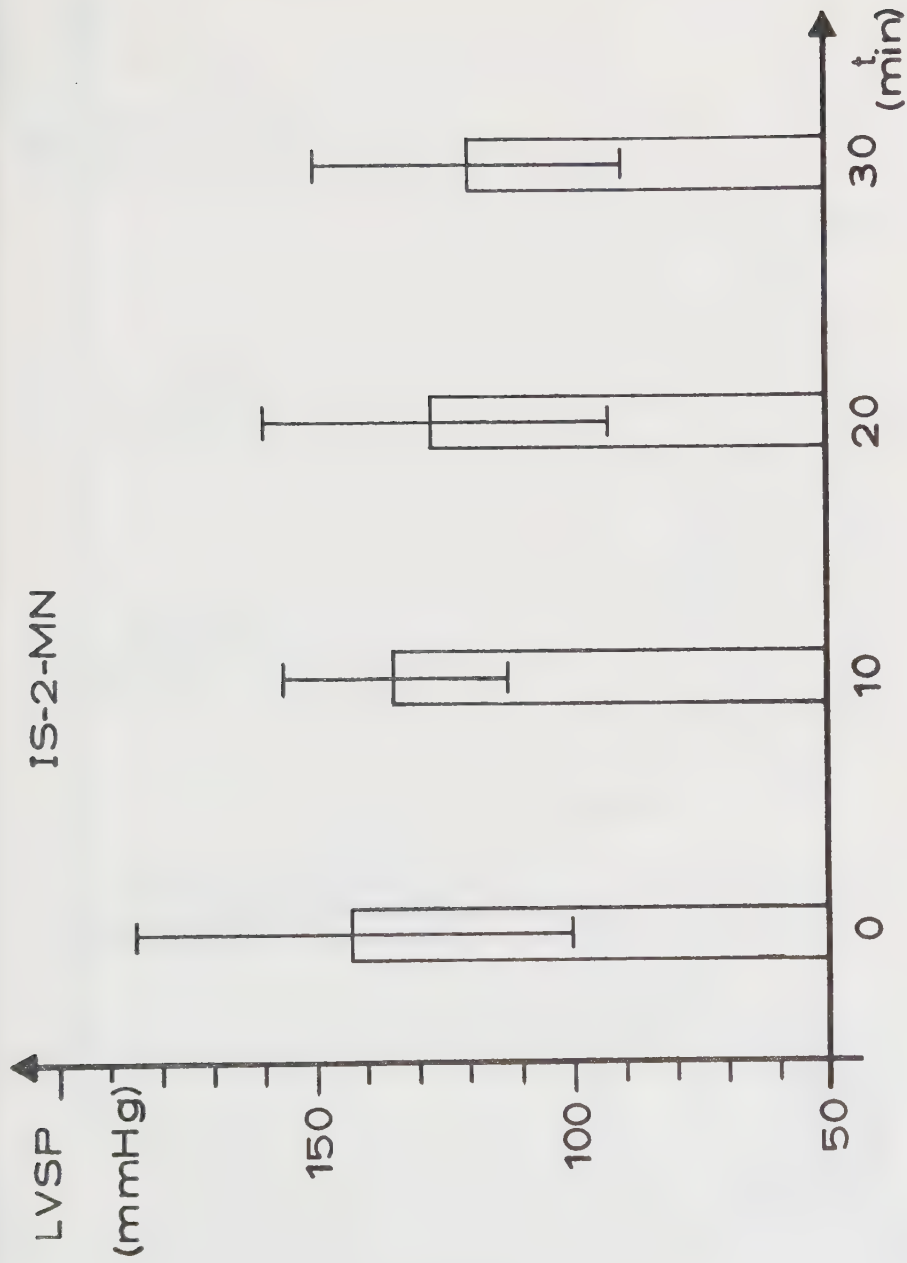
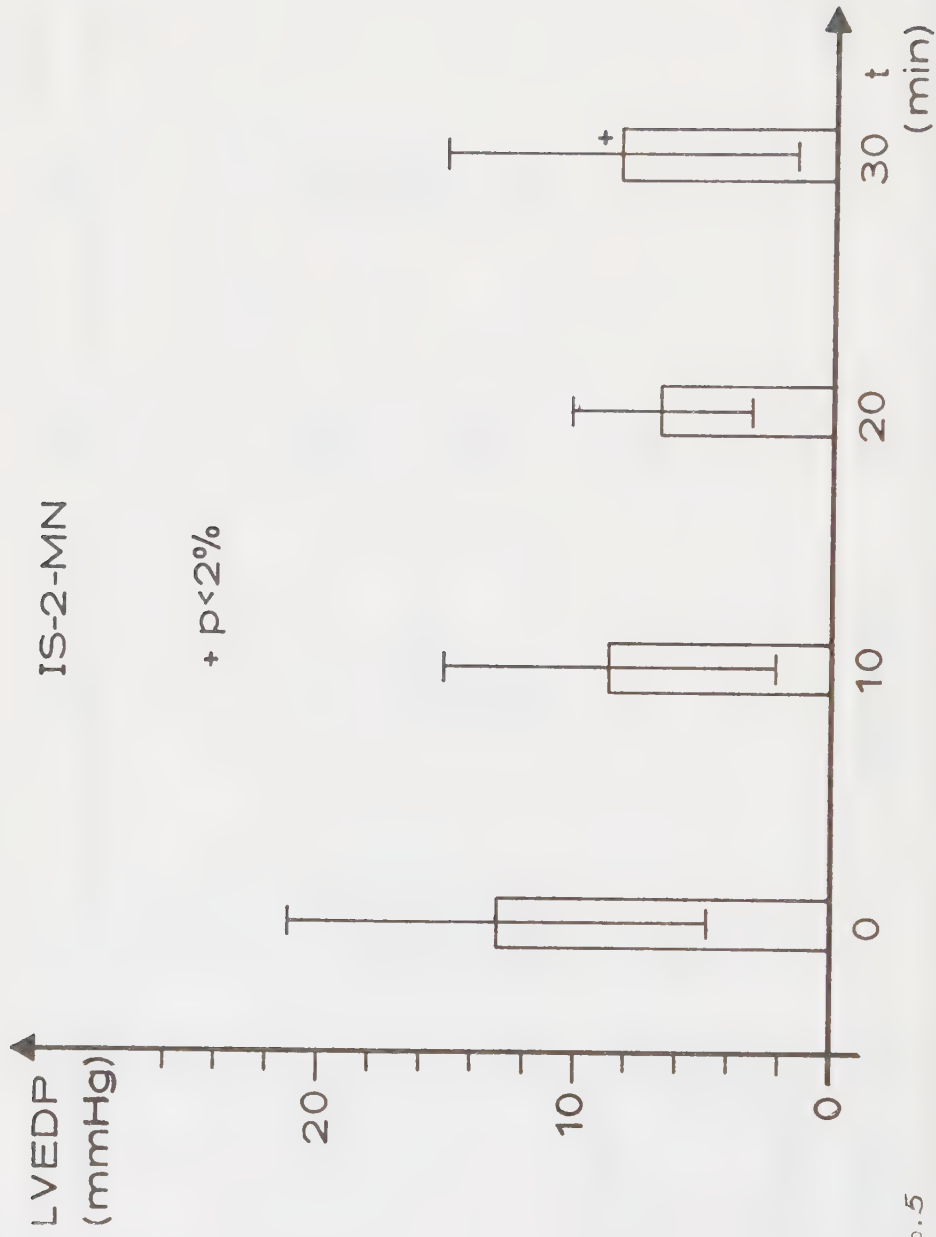


Abb. 3

Tabelle 6

	t	x̄ (mm Hg)	+ S	m	Aenderung absolut (mm Hg)	Aenderung relativ (%)	Wilcoxon-U-Test n u Signifikanz
LVSP	0	142,8	41,9	6	-	-	-
	10	134,7	21,9	6	-81	-5,7	6 6,5 n.s.
	20	126,5	33,4	6	-16,3	-11,4	6 5,5 n.s.
	30	120,0	29,8	6	-22,8	-16,0	6 3 n.s.
							Student-t-Test t
LVEDP	0	13,0	8,2	3	-	-	
	10	8,7	6,5	3	-4,3	-33,1	
	20	6,7	3,5	3	-6,3	-48,5	
	30	8,3	6,8	3	-4,7	-36,2	3 -5,3 p < 2%





Drucks nach 30 Minuten ($P < 2\%$).

g) bis i) Aortendruck (Tabelle 7, Abb. 6)

Die Meßergebnisse von 9 (nach 10 Minuten 8) Patienten waren auswertbar. In der Kontrollperiode vor Medikamentengabe lagen 6 systolische, 2 diastolische und 4 bzw. 5 Mitteldruckwerte oberhalb des Normbereichs. Im Mittel war nach IS-2-MN eine kontinuierlich zunehmende Drucksenkung um maximal 18 % (AOP_{syst}), 11 % (AOP_{diast}) bzw. 13 bis 14 % (AOP_{mittel}) zu registrieren. Die Drucksenkung war für den systolischen Aortendruck nach 20 und 30 Minuten, für den diastolischen Aortendruck nur nach 30 Minuten statistisch zu sichern. Die statistische Signifikanz konnte für den Aortenmitteldruck bei elektronischer Ermittlung nicht bewiesen werden. Bei Errechnung des Aortenmitteldrucks aus systolischem und diastolischem Druck war die Druckreduktion nach 20 und 30 Minuten signifikant. Dies ist eine logische Folge aus einer signifikanten Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Aortendrucks. Bei der elektronischen Ermittlung des Aortenmitteldruckes müssen erhebliche apparativ bedingte Fehler aufgetreten sein.

Nach 30 Minuten lagen nur mehr 2 systolische Druckwerte oberhalb des Normbereichs.

Aus der statistisch signifikanten Senkung des Aortendrucks ist zu folgern, daß auch der systolische linksventriculäre Druck (IV 1 e) statistisch signifikant abgesenkt worden sein muß, obwohl dies wegen der geringen Anzahl der Stichproben beim LVSP nicht direkt nachzuweisen war.

k) Herzindex (CI)

l) Schlagvolumen (SV)

m) Herzfrequenz (HR) (Tabelle 8, Abb. 7 bis 9)

Der Herzindex war bei 9 (bzw. nach 10 und 30 Minuten bei 8) Patienten auswertbar. Die Werte lagen überwiegend im unteren Normbereich oder unterhalb des Normbereichs. 10 und 20 Minuten nach Einnahme des Medikamentes war eine signifikante

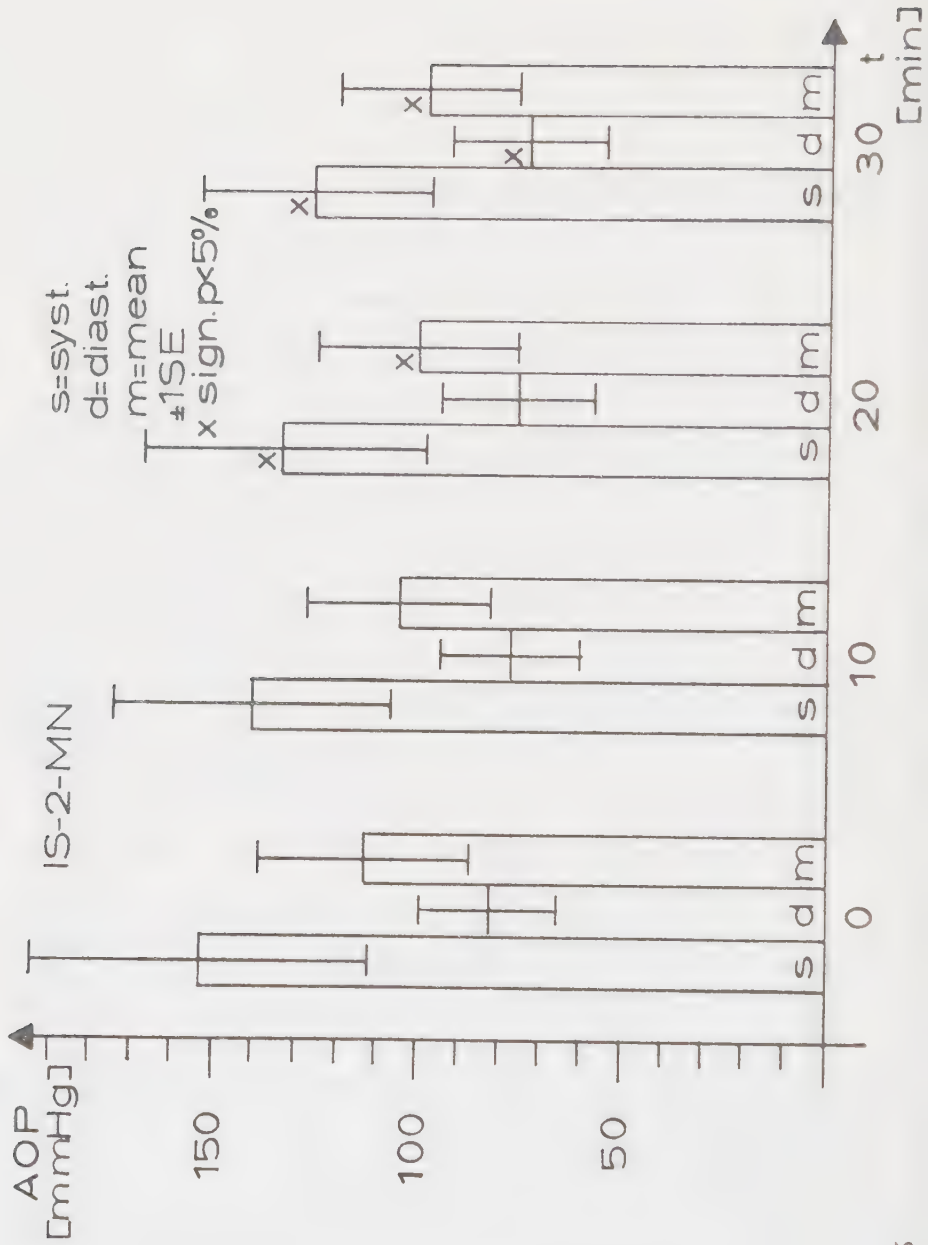


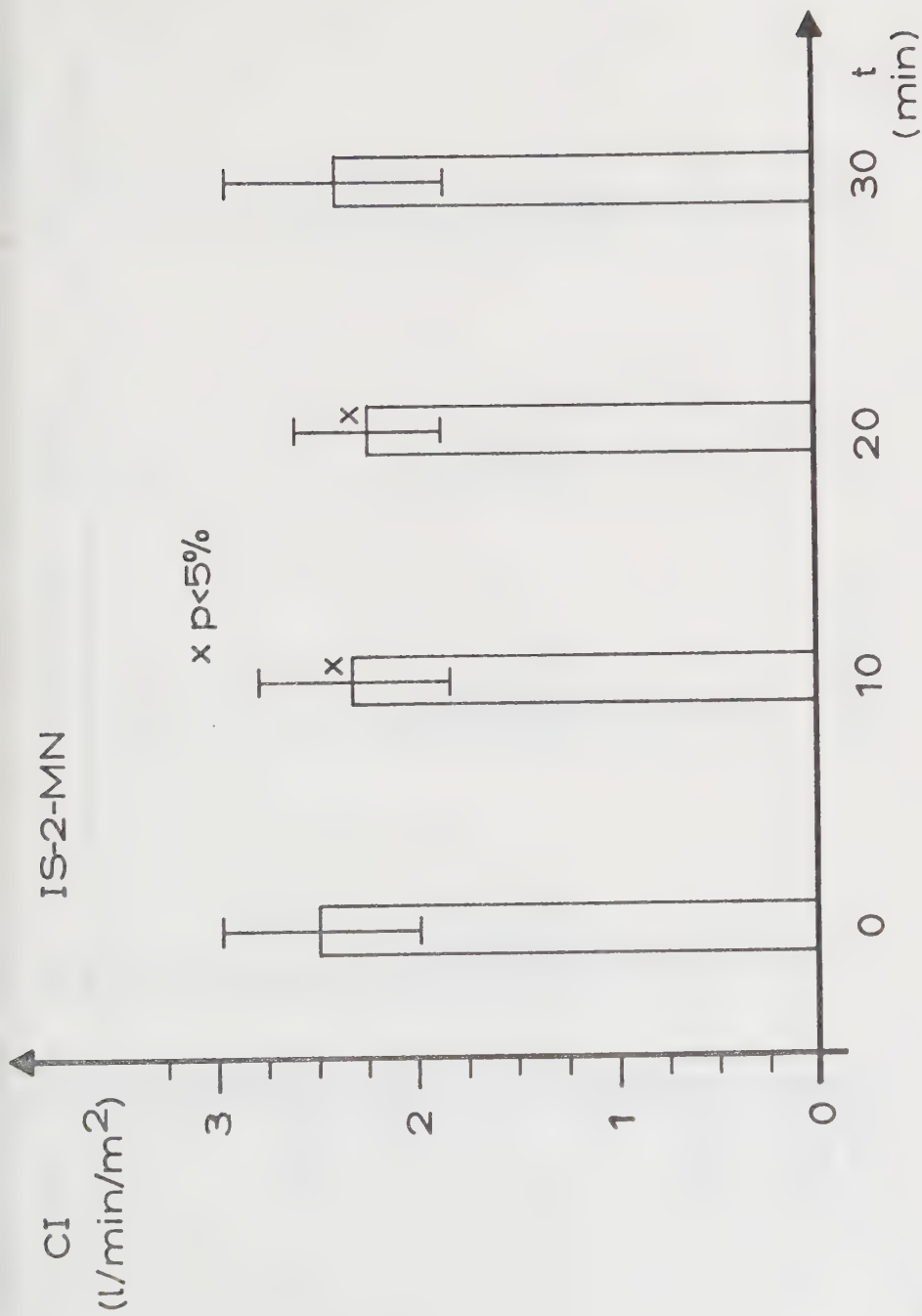
Tabelle 7

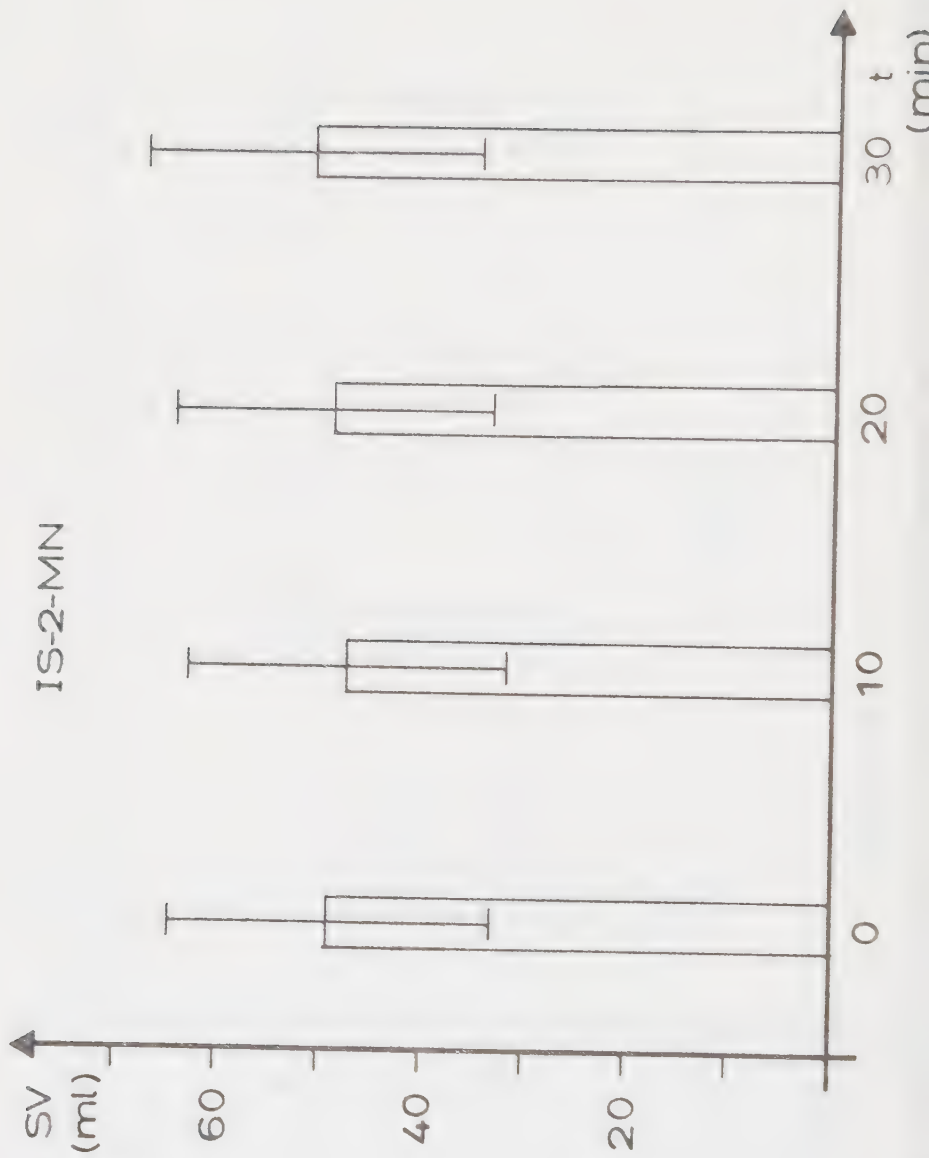
	t (min)	$\bar{x}$ (mm Hg)	+ s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	Signifikanz n U
AOP syst	0	153,3	41,2	0	-	-	-
	10	140,5	34,1	8	-12,8	-8,3	8 6 n.s.
	20	132,6	34,8	9	-20,7	-13,5	9 4 p < 5%
	30	125,7	28,8	9	-27,6	-18,0	9 3 p < 5%
AOP diast	0	82,2	17,1	9	-	-	-
	10	77,1	16,9	8	-5,1	-6,2	7 3 n.s.
	20	75,2	18,6	9	-7,0	-8,5	8 4,5 n.s.
	30	73,1	19,0	9	-9,1	-11,1	8 1,5 p < 5%
AOP mittel elektro- nisch	0	109,1	28,3	9	-	-	-
	10	103,9	23,3	8	-5,2	-4,8	7 10 n.s.
	20	99,1	27,9	9	-10,0	-9,2	9 17,5 n.s.
	30	93,9	21,8	9	-15,2	-13,9	8 9 n.s.
AOP mittel errechnet	0	112,0	26,2	9	-	-	-
	10	104,4	22,5	8	-8,5	-7,5	7 3,5 n.s.
	20	99,8	24,3	9	-13,1	-11,6	9 4 p < 5%
	30	97,9	21,8	9	-15,0	-13,3	9 2 p < 5%

Tabelle 8

	t (min)	$\bar{x}$	$\pm s$	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz U Wilcoxon-U-Test
CI (l/min/m ²)	0	2,49	0,50	9	-	-	8	
	10	2,31	0,48	8	-0,18	-7,2	1	p < 5%
	20	2,22	0,37	9	-0,27	-10,8	4	p < 5%
	30	2,37	0,55	8	-0,12	-4,8	3	n.s.
SV (ml)	0	49,1	15,7	9	-	-	6	
	10	47,5	15,7	8	-1,6	-3,3	9	n.s.
	20	48,9	15,5	9	-0,2	-0,4	22	n.s.
	30	50,9	16,3	8	+1,8	+3,7	8	n.s.
HR (min ⁻¹)	0	90,0	18,6	9	-	-	8	
	10	87,8	20,2	8	-2,2	-2,4	6	n.s.
	20	84,9	19,7	9	-5,1	-5,7	6	n.s.
	30	82,8	21,1	8	-7,2	-8,0	6	n.s.

- 17 a -





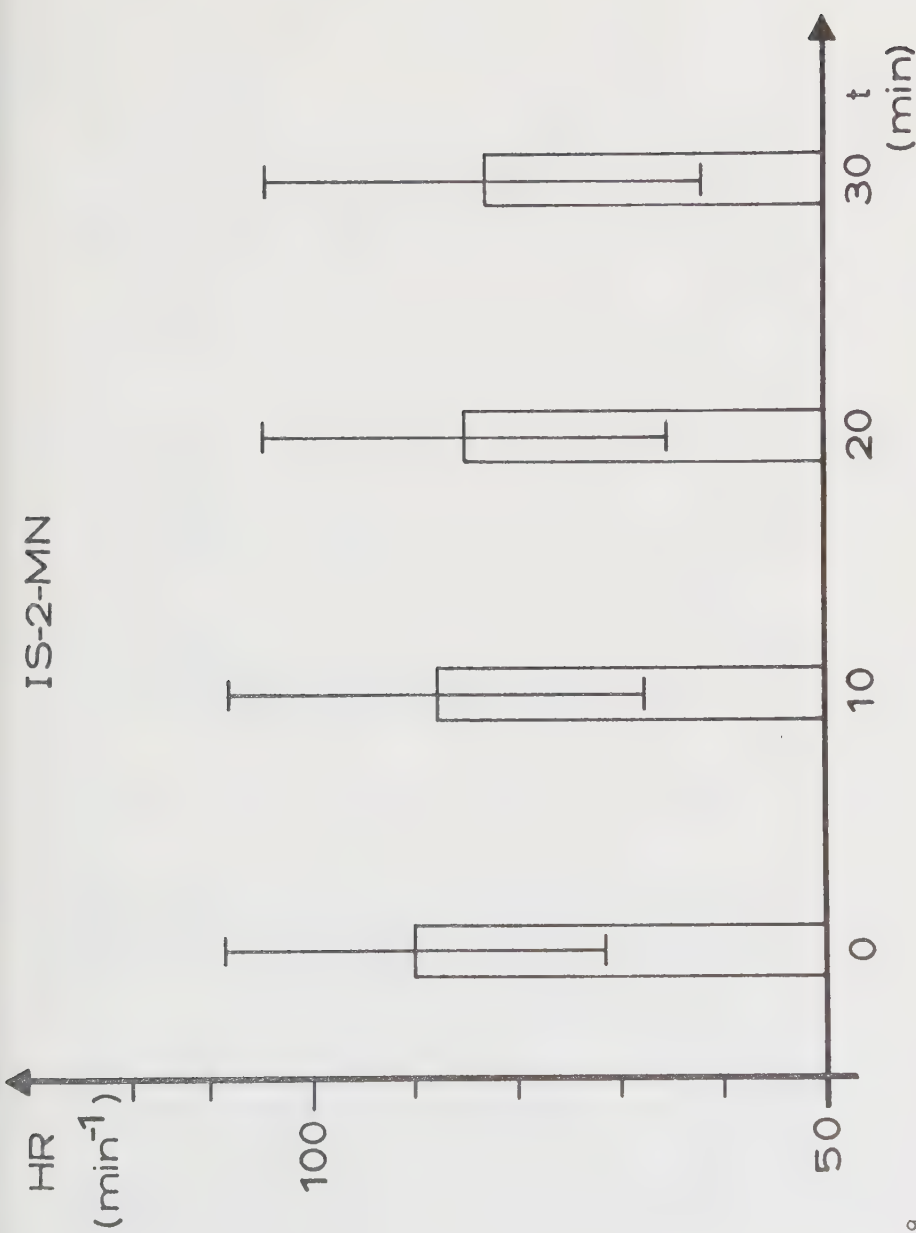


Abb. 9

Abnahme des Herzindex im Mittel um 7 bzw. 11 % nachweisbar. Bis zur 30. Minute stieg der Herzindex wieder an, ohne jedoch den Ausgangswert zu erreichen. Das Schlagvolumen schwankte geringfügig um den Ausgangswert und kann näherungsweise als konstant betrachtet werden.

Die basal im oberen Normbereich gelegene Herzfrequenz nahm nach 30 Minuten um etwa 8 % ab. Die Veränderung ist nicht statistisch signifikant.

Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD_{O_2}), (Tabelle 10, Abb. 10)

Es waren 9, nach 30 Minuten 8 Patienten auswertbar.

1 Patient mit schwerer Mitralklappenstenose lag zu allen Meßzeitpunkten übereinstimmend mit einem stark erhöhten Herzindex weit oberhalb des restlichen Kollektivs. Im Mittel war keine wesentliche Veränderung der AVD_{O_2} nachweisbar. Das Resultat änderte sich auch bei Herausnahme des Patienten mit den stark erhöhten Werten nicht.

a), p) Widerstandswerte im kleinen und großen Kreislauf ($R_{pulm.}$, $R_{syst.}$), (Tabelle 10, Abb. 11, 12).

Der Widerstand im kleinen und großen Kreislauf war zu 10 und 30 Minuten bei 8 Patienten errechenbar. Die Ausgangswerte waren bei allen Patienten erhöht. Bei einem Patienten mit schwerer Mitralklappenstenose exzessiv. Er lag weit oberhalb des übrigen Kollektivs.

Im Mittel fand sich eine signifikante Senkung des Widerstandes im kleinen und großen Kreislauf um 12 bzw. 19 % des Ausgangswertes. Die Streuung um den Mittelwert lag in der Größenordnung des Mittelwertes. Durch Herausnahme des Patienten mit der schweren Mitralklappenstenose ließ sich die Streuung auf die Hälfte des Mittelwertbetrages reduzieren.

Tabelle 9

	t (min)	$\bar{x}$	t - s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz U Wilcoxon-U-Test
AVD _{O₂} (Vol.%)	0	4,61	1,79	9	-	-	9	
	10	4,33	1,12	9	-0,28	-6,1	9	16 n.s.
	20	4,33	0,91	9	-0,28	-6,1	8	13 n.s.
	30	4,65	1,40	8	+0,04	+0,9	6	9 n.s.

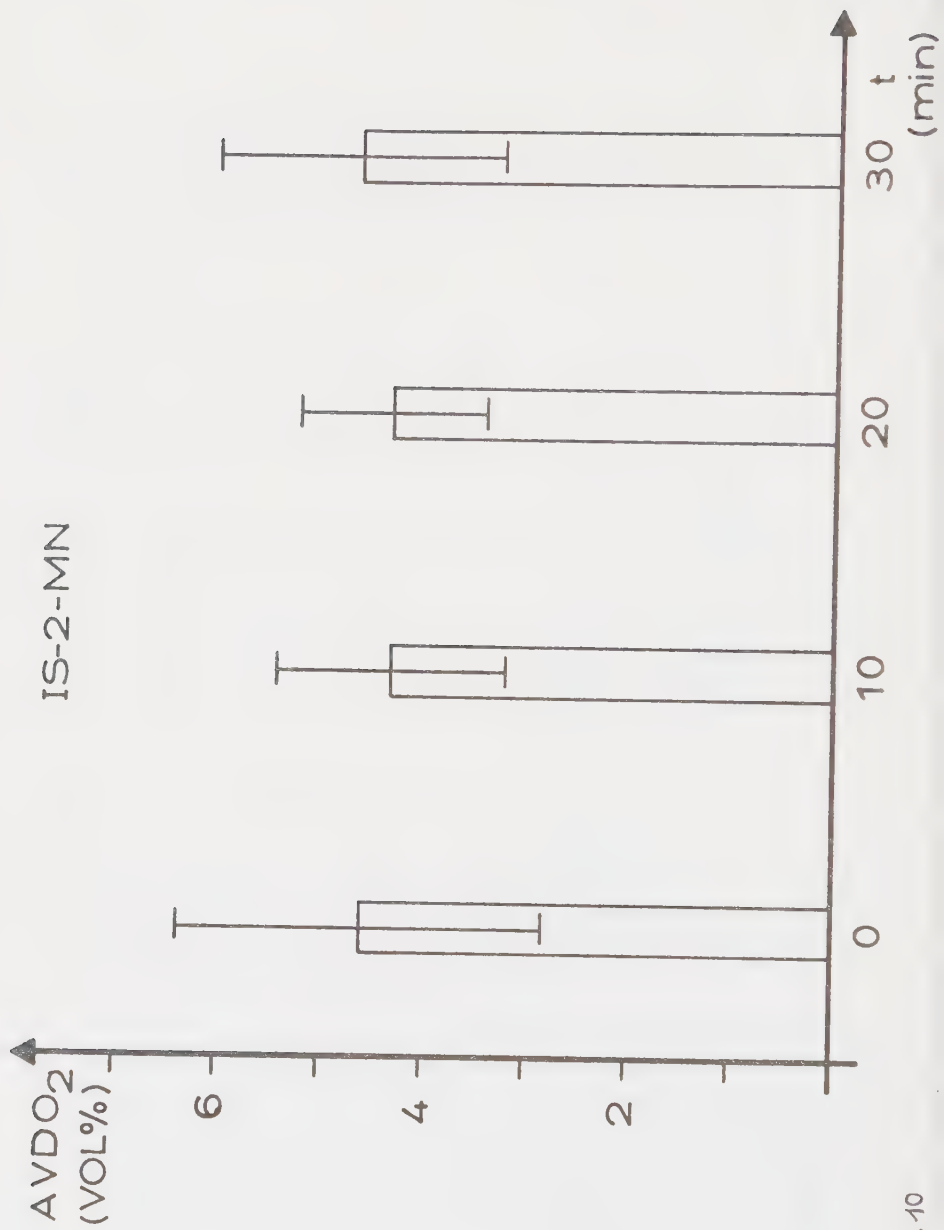
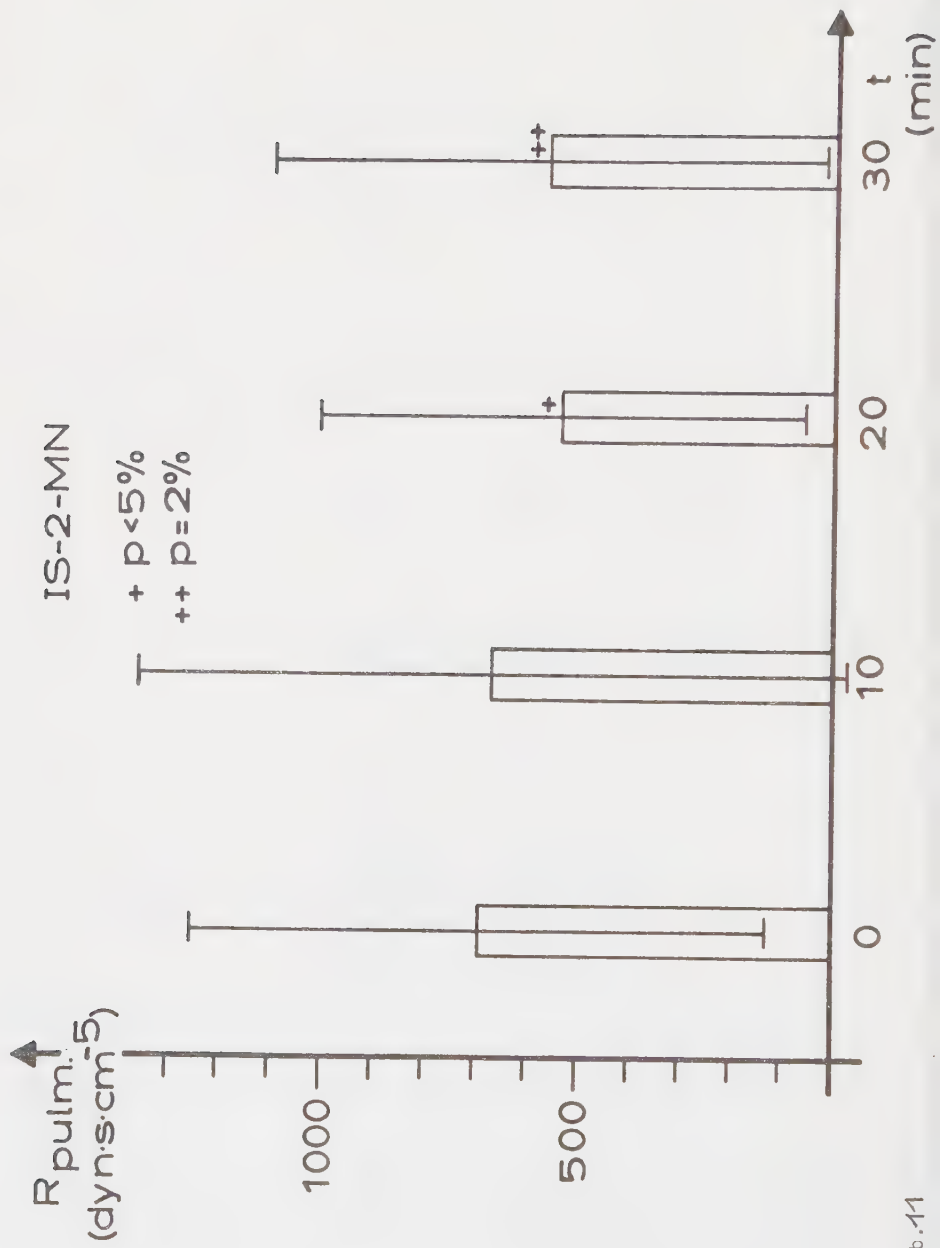
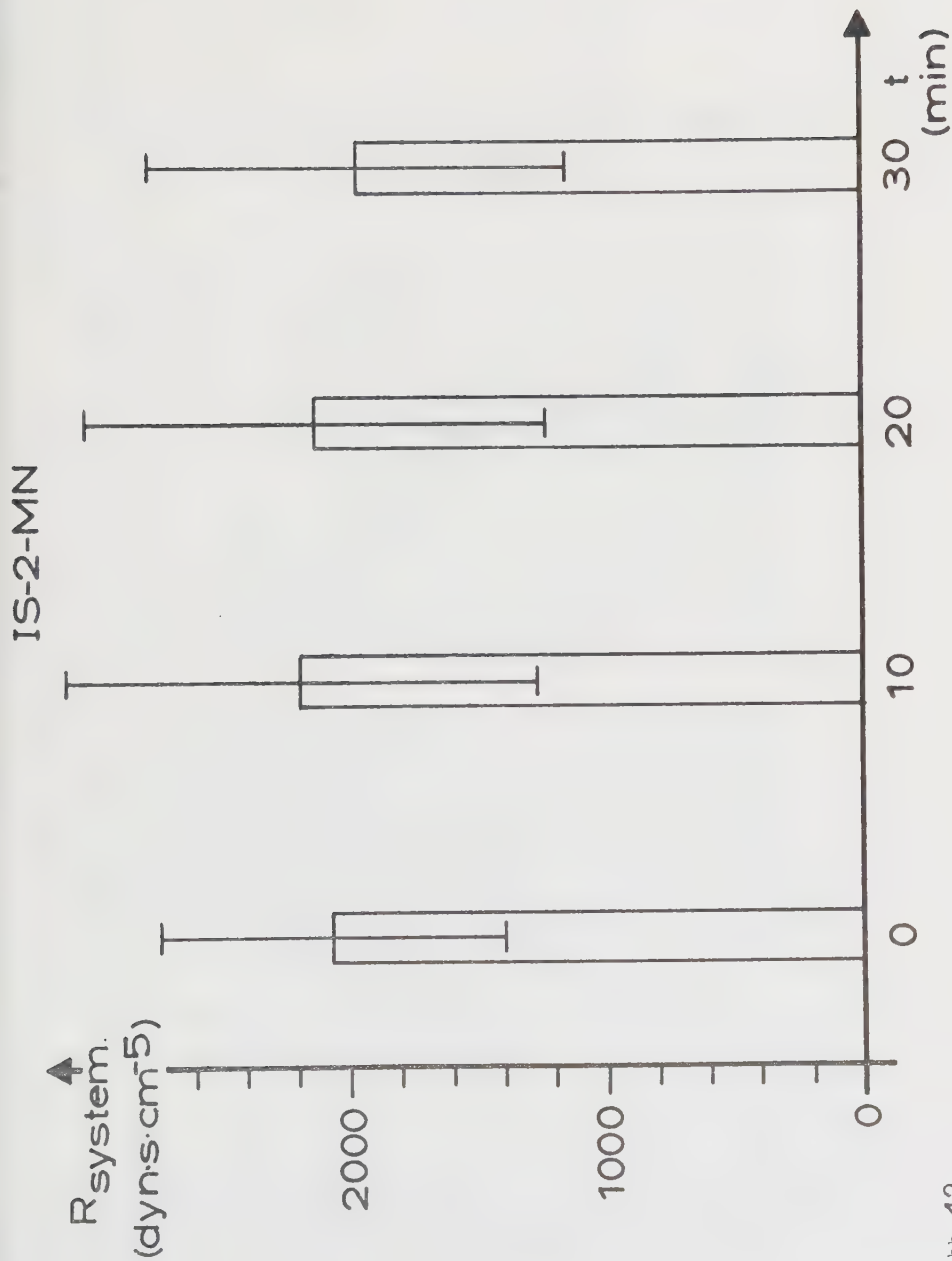


Tabelle 10

	t (min)	$\bar{x}$	t s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz U Wilcoxon-U-Test
R _{pulm} (dyn·sec. · cm ⁻⁵)	0	694,0	562,5	9	-	-	-	-
	10	667,3	695,8	8	-23,7	-3,4	8	n.s.
	20	529,8	474,8	9	-161,2	-23,3	9	p < 5 %
	30	558,9	538,5	8	-132,1	-19,1	8	p = 1 %
R _{system} (dyn·sec. · cm ⁻⁵)	0	2072,2	671,1	9	-	-	-	-
	10	2189,0	919,5	8	+116,8	+5,6	8	n.s.
	20	2127,2	895,5	9	+55,0	+2,7	9	n.s.
	30	1963,1	807,2	8	-109,1	-5,3	8	n.s.





Der erhöhte periphere Widerstand ($R_{\text{syst.}}$) schwankte geringfügig um den Ausgangswert und kann näherungsweise als konstant angesehen werden.

r) Plasmaspiegel nach 10 mg IS-2-MN (Tabelle 11, Abb. 13)

Die Plasmaspiegel waren bei 6 Patienten nach oraler Einnahme verwertbar. Die Werte sind allerdings nur bedingt gültig, da in allen Plasmaproben eine die gaschromatographische Bestimmung störende Substanz vorhanden war. Die Entstehung dieser Substanz ist wahrscheinlich auf längere Lagerung der tiefgefrorenen Plasmaproben zurückzuführen.

Die untere Grenze der Nachweismethode liegt bei 25 ng/ml. Alle Patienten lagen vor Medikamentengabe unter dieser Grenze. Nach 20 Minuten war der Plasmaspiegel im Mittel auf $174,5 \pm 76,2$ ng/ml angestiegen, um nach 30 Minuten mit $172,5 \pm 41,2$ ng/ml weiter in diesem Bereich zu bleiben.

Korreliert man die Plasmaspiegel mit der prozentualen Änderung des diastolischen Pulmonalarteriendruckes (Abb. 14), so ergibt sich insgesamt keine signifikante Korrelation. Werden jedoch Druckänderungen^{en} im niedrigen Bereich unter 18 % außer acht gelassen, so ergibt sich im Bereich größerer Druckänderungen^{en} eine hochsignifikante Korrelation zwischen der Höhe des Plasmaspiegels und dem Ausmaß der Reduktion des diastolischen Pulmonalarteriendruckes (Abb. 14).

Alle anderen geprüften hämodynamischen Parameter ließen sich nicht mit den Plasmaspiegeln korrelieren.

3) Ergebnisse nach 5 mg Isosorbid-2-Mononitrat

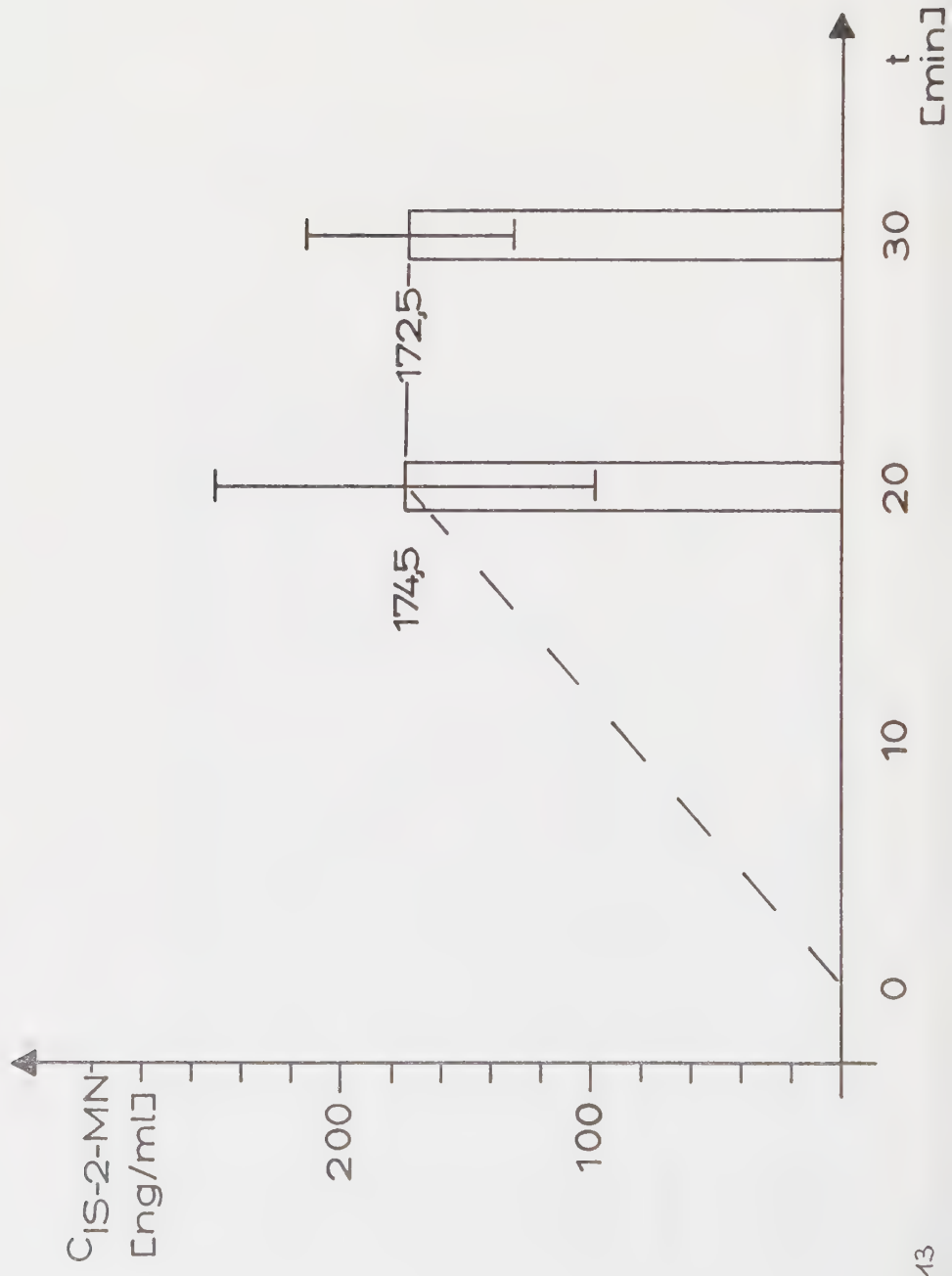
Wie erwähnt (III d) hatten in einer Vorstudie 2 Patienten je 5 mg IS-2-MN erhalten. Im übrigen unterschied sich das Prüfprotokoll nicht von dem geschilderten. Die Patienten sind in Tabelle 2 nicht enthalten.

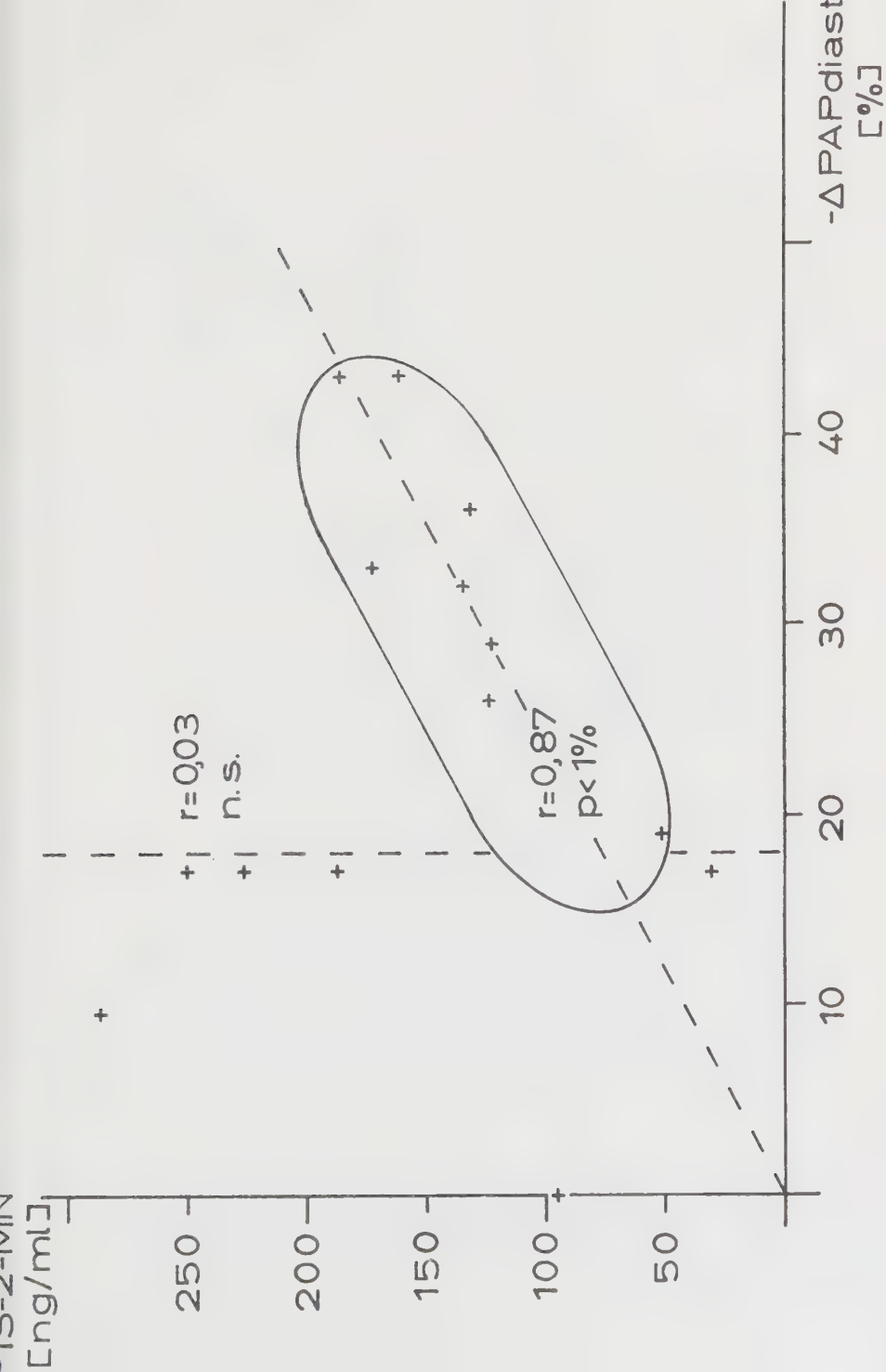
Tabelle 11

Plasmaspiegel nach 10 mg IS-2-MN oral bei 6 Patienten (ng/ml)

Patienten	0 min.	10 min.	20 min.	30 min.
1	< 25	-	95 x)	187 x)
2	< 25	-	286 x)	172 x)
3	< 25	-	160 x)	185 x)
4	-	-	122 x)	131 x)
5	< 25	-	250 x)	236 x)
6	< 25	-	134 x)	124 x)
	< 25	-	174,5 ± 76,2	172,5 ± 41,2

x) In der Plasmaprobe befand sich eine den Nachweis störende Substanz.





Es handelte sich um einen 50-jährigen Patienten mit Mitralklappenersatz, geringer Regurgitation im Prothesenbereich und geringer Aorteninsuffizienz bei schlechter Myocardfunktion und um einen 45-jährigen Patienten mit kombiniertem Mitralvitium (mittelgradige Insuffizienz, leichte Stenose) und mittelgradiger Aorteninsuffizienz.

Auch bei diesen Patienten waren qualitativ ähnliche Veränderungen der hämodynamischen Werte wie unter 10 mg IS-2-MN zu beobachten.

Bei hohen Ausgangsdruckwerten im kleinen Kreislauf ($PAP_{m} 64/41,5$ mm Hg, $PAP_{m} 46,5$ mm Hg, $PCP_{m} 39$ mm Hg), normalen Druckwerten im großen Kreislauf ($AOP 121/64,5$ mm Hg, $AOP_{m} 93$ mm Hg), erniedrigtem Herzindex ($2,14$ l/min./m² Körperoberfläche) und erhöhter Herzfrequenz (96 /min.) waren nach 5 mg IS-2-MN niedrigere Druckwerte zu registrieren. Der PAP_{diast} fiel um 13 %, der PCP_{mittel} um 11,5 %, der LVEDP um 16 % und der AOP_{mittel} um 10 %. Die übrigen registrierten Druckwerte und der Herzindex zeigten keine wertbaren Änderungen, die Widerstandswerte waren wegen der großen Streuung nicht verwertbar.

Bei Hinzunahme der 2 mit 5 mg IS-2-MN behandelten Patienten zu der Gruppe unter 10 mg IS-2-MN (Gruppe 1) blieben die Ergebnisse der statistischen Auswertung im Wilcoxon-U-Test qualitativ (Signifikanz oder keine Signifikanz) unverändert. Lediglich der Signifikanzgrad ließ sich bei PAP_{diast} , PAP_{mittel} , PCP_{mittel} , AOP_{syst} und AOP_{mittel} um jeweils eine Stufe erhöhen (von $P = 5$ % auf $P = 1$ % bzw. von $P = 1$ % auf $P = 0,1$ %).

Plasmaspiegel nach 5 mg IS-2-MN

Vor Medikamentengabe war kein IS-2-MN im Plasma nachweisbar. 10 Minuten nach 5 mg IS-2-MN oral erreichten die Spiegel 140 bzw. 145 ng/ml und lagen nach 20 und 30 Minuten jeweils über 160 ng/ml. Eine genauere Titration wurde nicht durchgeführt.

4) Ergebnis nach 10 mg IS-5-MN (Gruppe 2)

a) bis c) Pulmonalarteriendruck (Tabelle 12, Abb.15).

Die Druckwerte in der Pulmonalarterie waren bei 12 Patienten auswertbar. In der Kontrollperiode lagen beim PAP_{syst} 10, beim PAP_{diast} 8, beim PAP_{mittel} 9 Patienten oberhalb des Normbereiches. Im Mittel nahmen alle Druckwerte nach 10 mg IS-5-MN statistisch signifikant ab.

Der PAP_{syst} fiel von 40,3 mm Hg nach 20 Minuten auf 32,3 mm Hg (um ca. 20 %) ab und stieg bis zur 30. Minute wieder leicht auf 36,3 mm Hg an, ohne das Ausgangsniveau zu erreichen. Die Druckabnahme war nach 20 und 30 Minuten statistisch signifikant.

Der PAP_{diast} nahm während der Meßperiode ständig ab, am meisten zwischen 10 und 20 Minuten, so daß er nach 30 Minuten um 14 % unter dem Ausgangswert lag. Die Druckreduktion ließ sich nur für den 30-Minuten-Wert statistisch sichern.

Dagegen war die Abnahme des PAP_{mittel} zu allen Meßzeitpunkten statistisch hochsignifikant und erreichte nach 30 Minuten 13,5 %.

d) Pulmonalkapillarmitteldruck (Tabelle 13, Abb. 16)

Der Pulmonalkapillarmitteldruck war bei 7, nach 10 und 20 Minuten bei 4 Patienten verwertbar. Er zeigte nach 30 Minuten eine Abnahme um 14 %, die statistisch nicht zu sichern war (siehe auch PAP_{diast} und LVEDP).

e), f) Systolischer und enddiastolischer Druck im linken Ventrikel (Tabelle 14, Abb. 17, 18)

Der systolische Druck im linken Ventrikel war bei 11 Patienten zu allen Meßzeitpunkten auswertbar.

Tabelle 12

	t (min)	$\bar{x}$ (mm Hg)	t s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test
PAP _{syst}	0	40,3	16,6	12	-	-	-	-
	10	37,0	14,1	12	-3,3	-8,2	10	11 n.s.
	20	32,3	14,1	12	-8,0	-19,9	12	3 p < 1%
	30	36,3	17,1	12	-4,0	-9,9	12	9,5 p < 5%
PAP _{diast}	0	20,7	9,8	12	-	-	-	-
	10	19,8	10,1	12	-0,9	-4,3	10	16 n.s.
	20	18,2	9,0	12	-2,5	-12,1	11	12 n.s.
	30	17,8	9,7	12	-2,9	-14,0	10	6,5 p < 5%
PAP _{mittel}	0	29,6	12,6	12	-	-	-	-
	10	25,5	11,6	23	-2,0	-7,9	10	2 p < 1%
	20	24,8	11,9	12	-1,4	-5,6	11	2 p < 1%
	30	24,5	10,9	12	-3,4	-13,5	11	4,5 p < 1%

IS-5-MN

s=syst.
d=diast.
m=mean
±1SE
x sign. p≤5%
xx sign. p≤1%

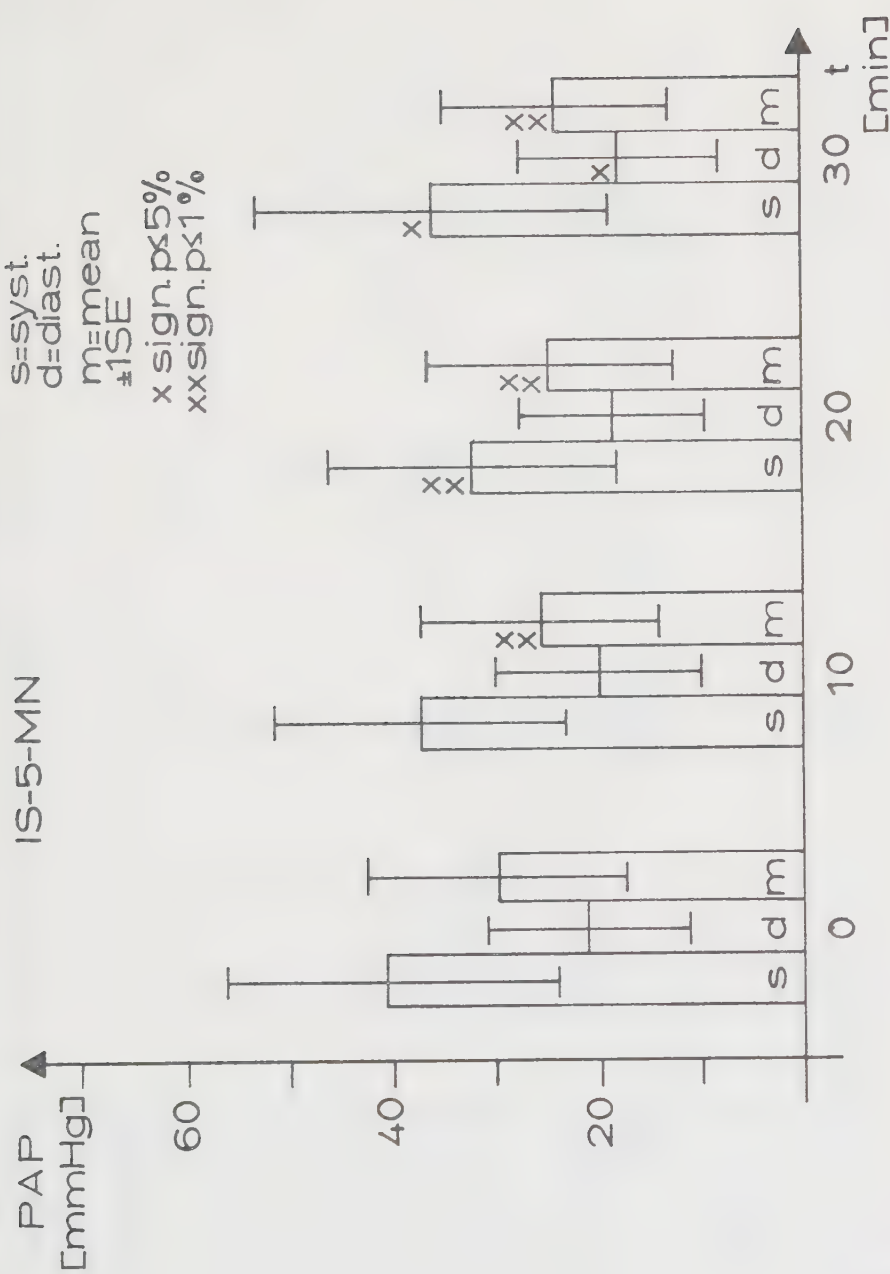


Tabelle 13

	t (min)	$\bar{x}$	$\pm s$	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test
PCP _m	0	19,7	8,1	7	-	-	-	-
(mm Hg)	10	19,5	9,5	4	-	-	-	-
	20	19,5	7,6	4	-	-	-	-
	30	16,9	10,6	7	-2,8	-14,2	6	4,5 n.s.

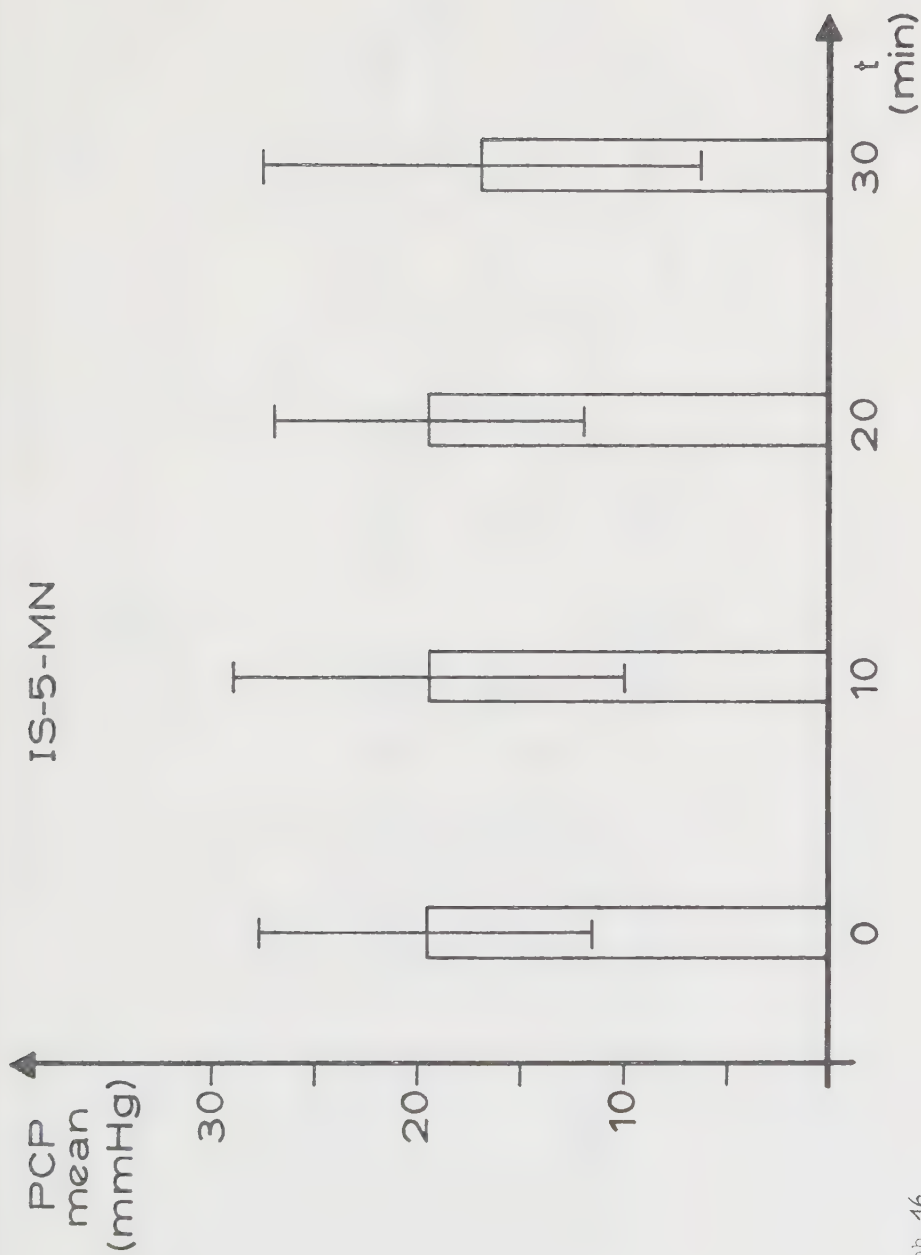
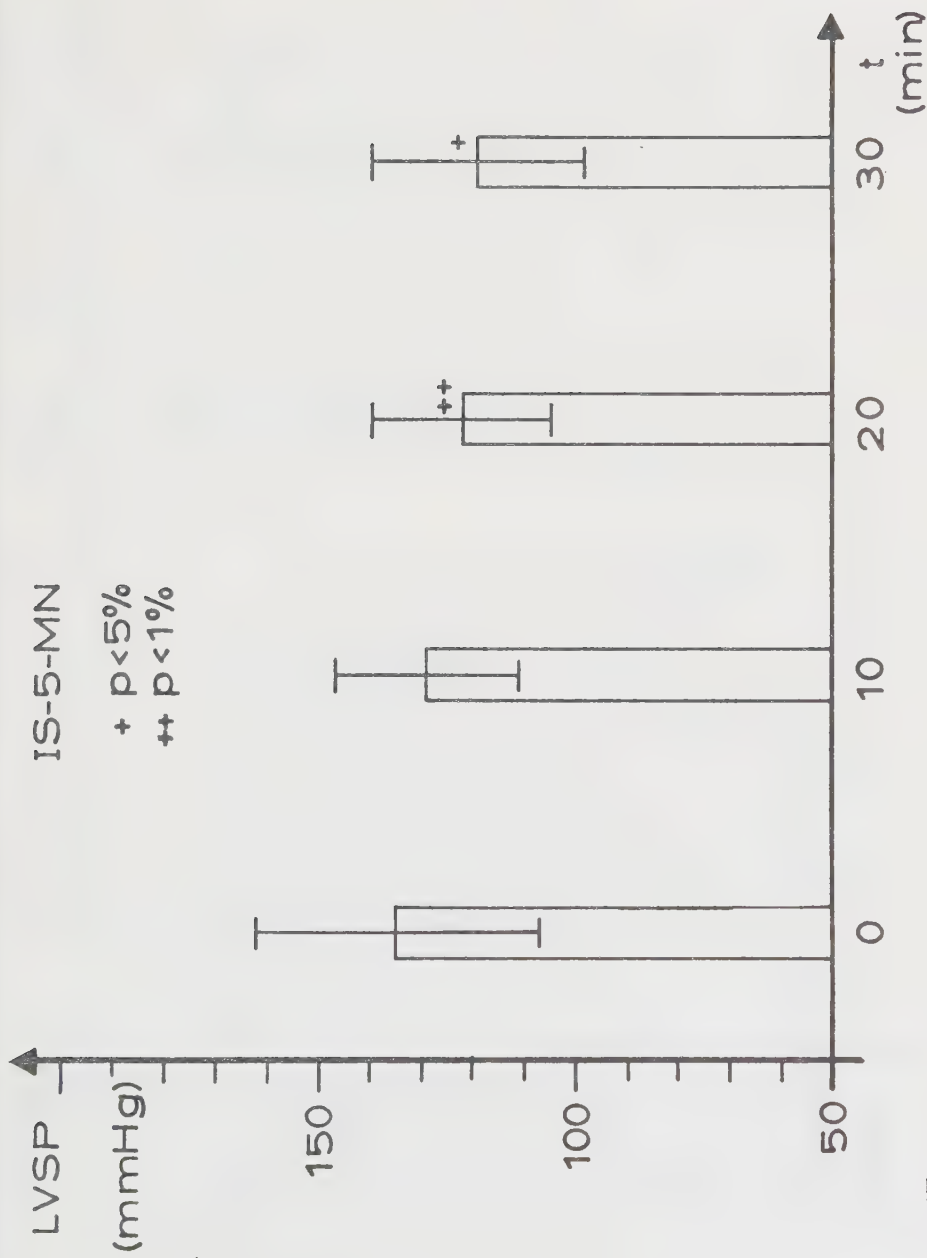
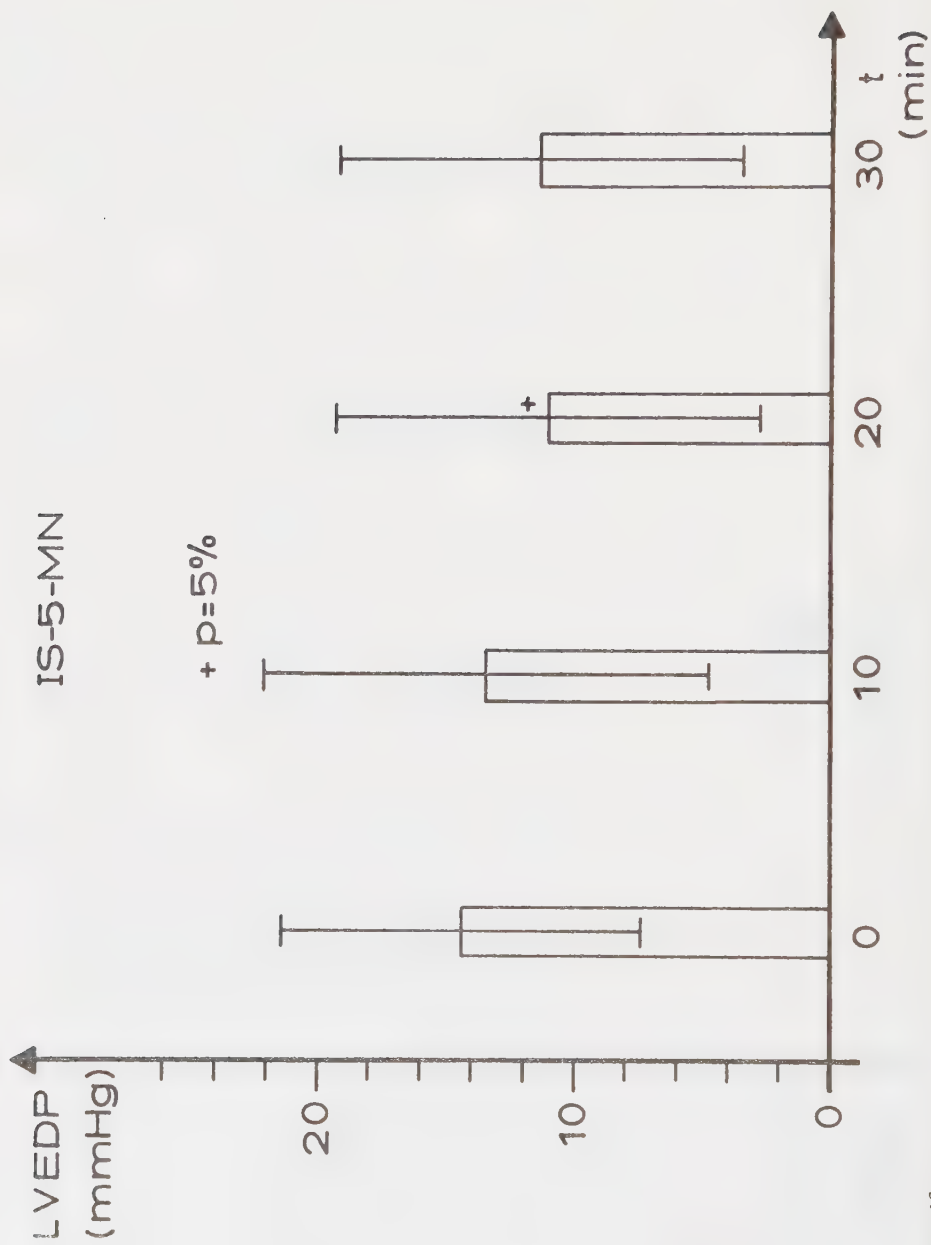


Tabelle 14

	t (min)	$\bar{x}$ (mm Hg)	$\pm$ s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test	
LVSP	0	134,6	27,6	11	-	-	-	-	1
	10	128,9	17,6	11	-5,7	-4,2	10	15	2
	20	121,7	17,8	11	-12,9	-9,6	11	4	3
	30	118,5	20,4	11	-16,1	-12,0	11	6	1
LVEDP	0	14,4	7,0	10	-	-	-	-	Student-t-Test
	10	13,4	8,7	10	-1,0	-6,9	9	16	signifikant
	20	11,0	8,3	10	-3,4	-23,6	9	7,5	nach 20 min.
	30	11,3	7,9	10	-3,1	-21,5	10	10	p=5% n=10





4 Probanden lagen oberhalb des Normbereichs, 3 im grenzwertig hohen Bereich.

Im Mittel kam es nach Gabe des Medikaments zu einem stetigen Druckabfall, der nach 30 Minuten 12 % des Ausgangswertes erreichte und sich statistisch nach 20 und 30 Minuten sichern ließ. Nach 30 Minuten lag nur mehr ein Proband oberhalb des Normbereichs, 6 lagen im oberen Normbereich, 2 lagen unter 100 mm Hg.

Bei einer Probandin mußte wegen starken Blutdruckabfalls von 170 auf 93 mm Hg, Bradycardie und Abfall des Herzindex^{von} 1,83 auf 1,46 l/min/m² die Untersuchung nach 25 Minuten abgebrochen werden. Die Patientin wurde bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Der enddiastolische Druck im linken Ventrikel war bei 10 Patienten auswertbar. Bei 4 Probanden lag er in der Kontrollperiode über dem Normbereich.

Es kam im Mittel zu einer Erniedrigung des LVEDP, die nach 20 Minuten ca. 24 %, nach 30 Minuten wegen eines geringen Wiederanstiegs ca. 22 % des Ausgangswertes erreichte. Im Wilcoxon-U-Test waren diese Veränderungen, die absolut nur bis 3,4 mm Hg ausmacht, nicht signifikant. Der Student-t-Test, der nur unter der Voraussetzung einer Normalverteilung gültig ist, ergibt für die Druckreduktion nach 20 Minuten eine statistische Signifikanz mit $P = 5 \%$. Am Ende der Untersuchungsperiode lagen noch 3 Probanden über dem Normbereich.

g) bis i) Der Aortendruck (Tabelle 15, Abb. 19)

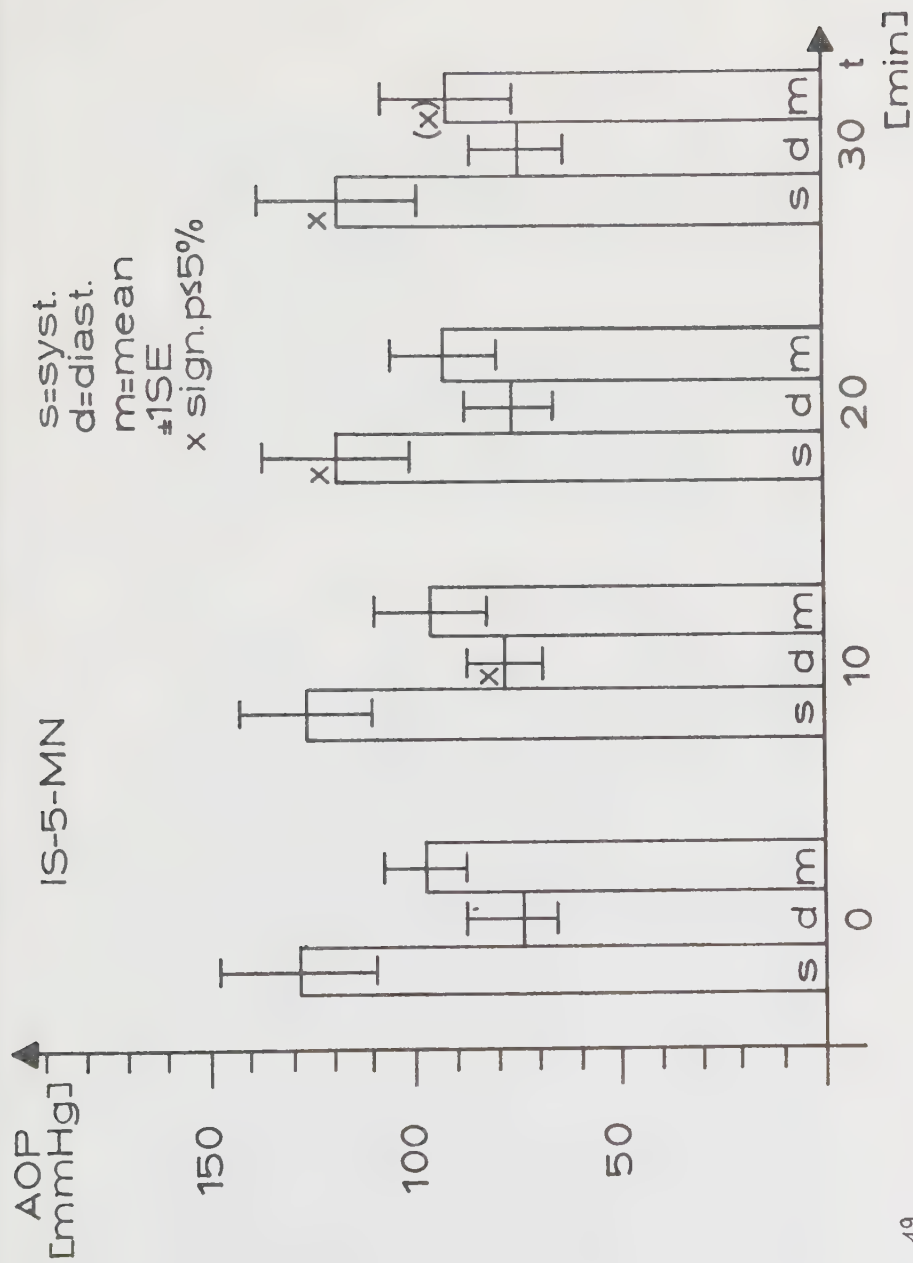
Der systolische Aortendruck war bei 12 Patienten auswertbar. 3 Probanden lagen in der Kontrollperiode oberhalb des Normbereichs.

Tabelle 15

	t (min)	$\bar{x}$ (mm Hg)	$\pm s$	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test
AOP syst	0	127,7	19,0	12	-	-	-	
	10	125,8	16,0	12	-1,9	-1,5	11	n.s.
	20	118,1	18,0	12	-9,6	-7,5	11	p < 5%
	30	117,5	19,7	12	-10,4	-8,1	12	p < 5%
AOP diast	0	73,4	8,3	12	-	-	-	
	10	77,3	9,4	12	+3,9	+5,3	11	p < 5%
	20	75,9	10,5	12	+2,5	+3,4	11	n.s.
	30	73,7	11,2	12	+0,3	+0,4	9	n.s.
AOP mittel	0	96,8	10,0	12	-	-	-	
	10	95,4	13,8	12	-1,4	-1,4	9	n.s.
	20	91,8	12,8	12	-5,0	-5,2	12	n.s.
	30	90,8	16,0	12	-6,0	-6,2	12	n.s.

Student-t-Test

p=5% t=2,278



In den ersten 10 Minuten nach Gabe des Medikaments fand sich im Mittel eine geringe, in der zweiten 10-Minuten-Periode eine deutlichere Drucksenkung, die bis zur 30. Minute nur mehr unwesentlich zunahm. Die Drucksenkung ließ sich nach 20 und 30 Minuten statistisch sichern.

Druckhöhe und Druckverlauf sind, wie zu erwarten, mit den Verhältnissen im linken Ventrikel gut vergleichbar. Die Druckdifferenz von ca. 7 mm Hg zu Beginn dürfte auf Druckgradienten an der Aortenklappe bei einzelnen Probanden zurückzuführen sein. Die Druckdifferenz reduziert sich bis zur 30. Minute auf ca. 1 mm Hg.

Der diastolische Aortendruck war ebenfalls bei 12 Patienten auswertbar. Alle Werte lagen in der Kontrollperiode unter 90 mm Hg. In den ersten 10 Minuten fand sich im Mittel ein Druckanstieg um ca. 4 mm Hg oder 5,3 %, der statistisch zu sichern war. 8 von 12 Einzelwertkurven zeigen in den ersten 10 Minuten diesen Druckanstieg. Von den restlichen 4 Einzelwertkurven holen 3 diesen Druckanstieg in der zweiten 10-Minuten-Periode nach. Insgesamt kommt es in der zweiten und dritten 10-Minuten-Periode jedoch zu einem geringen Druckabfall, ohne daß der Ausgangsdruck wieder völlig erreicht würde. Die Veränderungen nach 20 Minuten und 30 Minuten sind gegenüber dem Anfangswert nicht signifikant verschieden.

Der mittlere Aortendruck war bei 12 Patienten auswertbar. Im Mittel fand sich 10 bis 30 Minuten nach Medikamentengabe eine geringe Drucksenkung, die sich statistisch mit dem Wilcoxon-Paardifferenz-Test nicht sichern ließ. Bei Anwendung des Student-t-Tests, der nur unter der Voraussetzung einer Normalverteilung gültig ist, war die Mitteldrucksenkung nach 30 Minuten um 6,2 % gegenüber dem Ausgangswert signifikant.

- k) Herzindex (CI)
- l) Schlagvolumen (SV)
- m) Herzfrequenz (HR) (Tabelle 16, Abb. 20 bis 22)

Herzindex, Schlagvolumen und Herzfrequenz waren bei 11 Patienten auswertbar.

Der Herzindex lag bei ⁶/Patienten in der Kontrollperiode unter dem Normbereich. Im Mittel sank er in allen drei Meßperioden hochsignifikant ab, nach 30 Minuten lag er 12 % unter dem Ausgangswert.

Das Schlagvolumen sank ebenfalls nach 20 Minuten gegenüber dem Ausgangswert hochsignifikant um ca. 16 % ab, um nach 30 Minuten wieder minimal anzusteigen. Auch der Wert nach 30 Minuten war gegenüber dem Ausgangswert noch hochsignifikant erniedrigt.

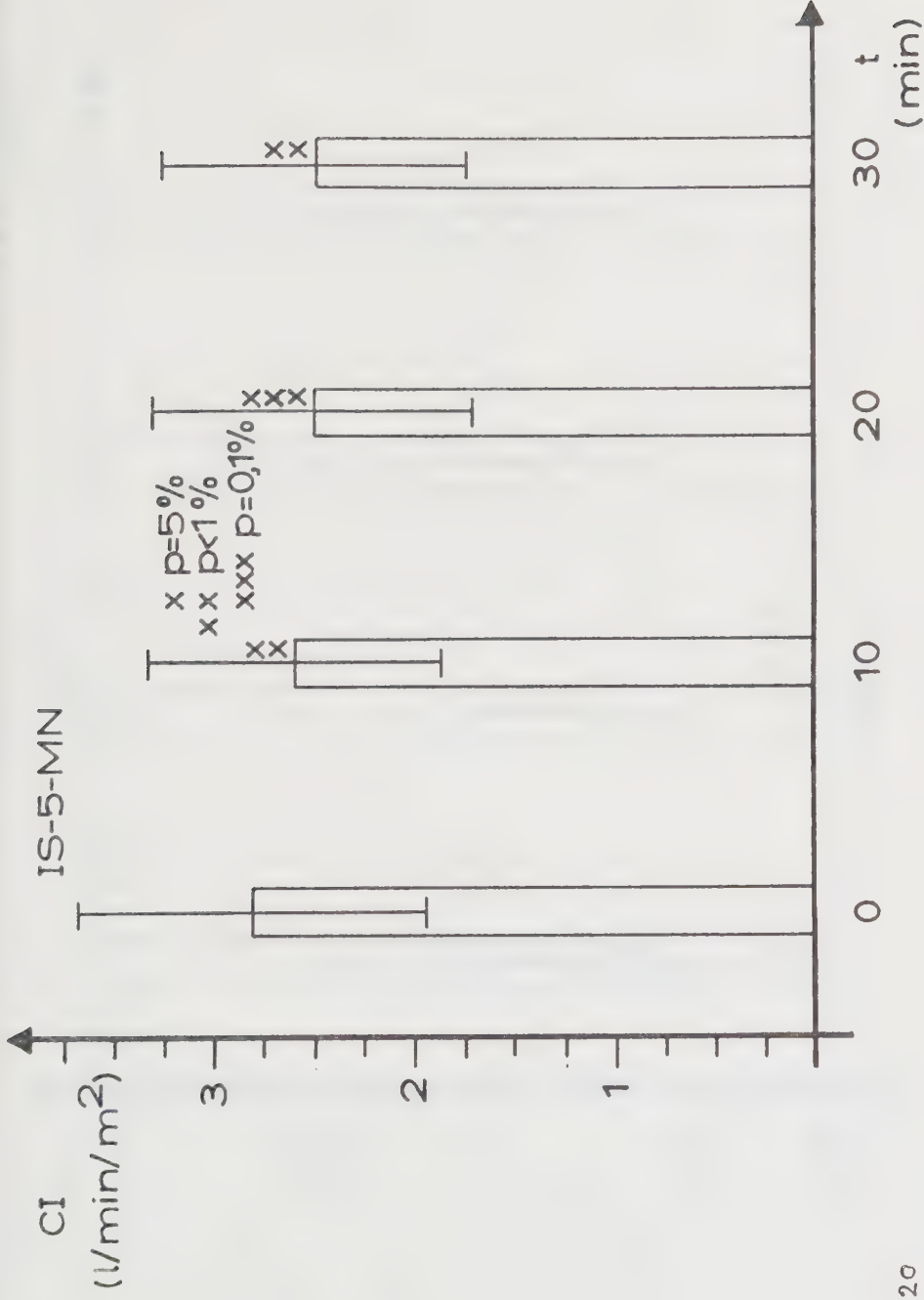
Die Herzfrequenz war in der Kontrollperiode bei 6 Patienten erhöht. Im Mittel fand sich keine wesentliche Änderung nach Medikamentengabe, so daß die Herzfrequenz näherungsweise als konstant angesehen werden kann.

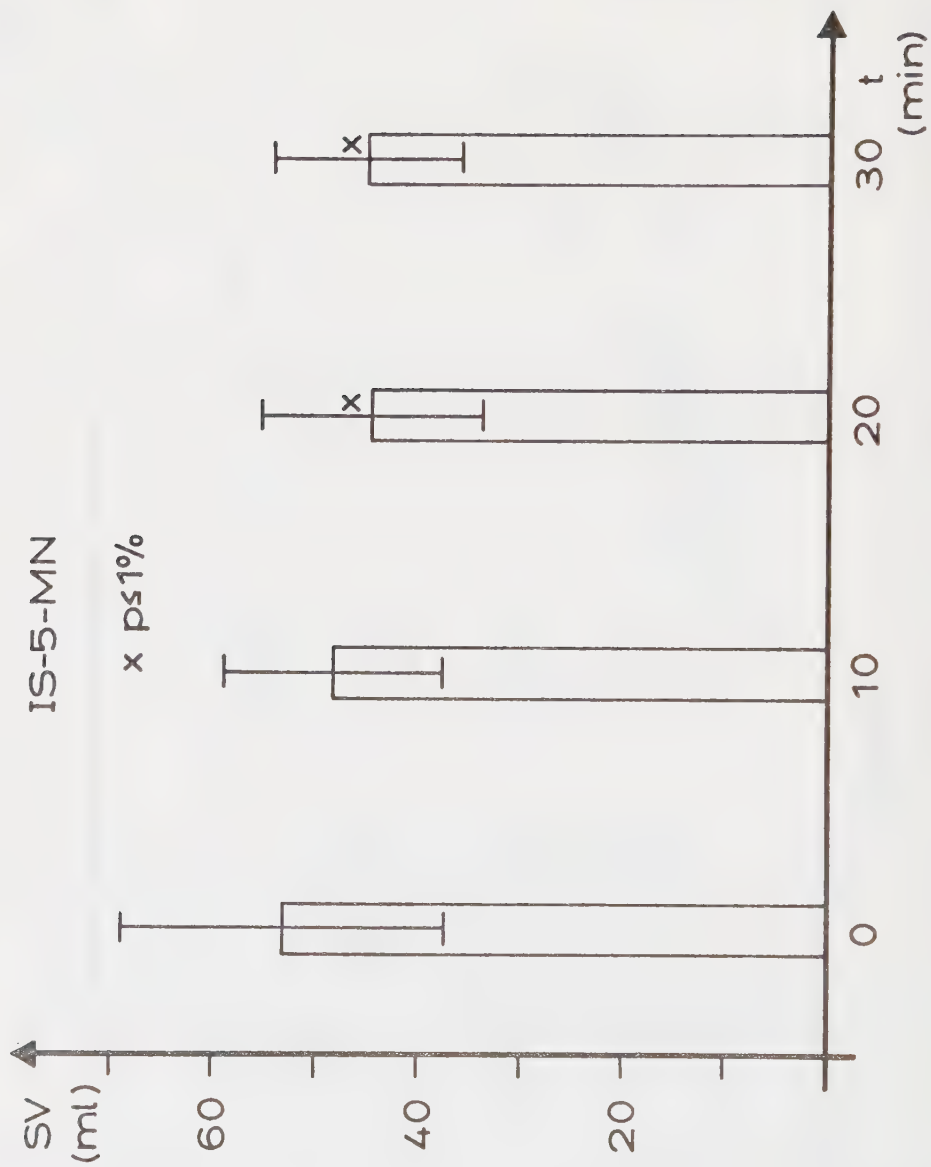
- n) Arteriovenöse Sauerstoffdifferenz (AVD_{O_2}), (Tabelle 17, Abb. 23)

Die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz war bei 11 Patienten auswertbar. 3 Werte lagen über dem Normbereich. Nach 10, 20 und 30 Minuten fand sich ein jeweils im Signifikanzgrad zunehmender Anstieg der AVD_{O_2} , der nach 20 Minuten ca. 17 % des Ausgangswertes erreichte und bis zur 30. Minute wieder geringer wurde (15 %). Weit Überwiegend wurde der Anstieg durch die Abnahme der venösen Sauerstoffsättigung verursacht, während die arterielle Sauerstoffsättigung nahezu gleichblieb.

Tabelle 16

	t (min)	$\bar{x}$	+ s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test
CI (l/min/m ²)	0	2,82	0,87	11	-	-	-	-
	10	2,60	0,73	11	-0,22	-7,8	11	3
	20	2,50	0,80	11	-0,32	-11,3	11	0
	30	2,48	0,76	11	-0,34	-12,1	11	1
SV (ml)	0	53,2	15,8	11	-	-	-	-
	10	48,3	10,7	11	-4,9	-9,2	11	11
	20	44,6	10,8	11	-8,6	-16,2	11	2
	30	45,0	9,3	11	-8,2	-15,4	11	5
HR (min ⁻¹)	0	89,9	18,0	11	-	-	-	-
	10	89,9	17,9	11	+0	+0	9	11,5
	20	92,6	17,5	11	+2,7	+3,0	11	19,5
	30	90,5	17,0	11	+0,6	+0,7	9	21,5





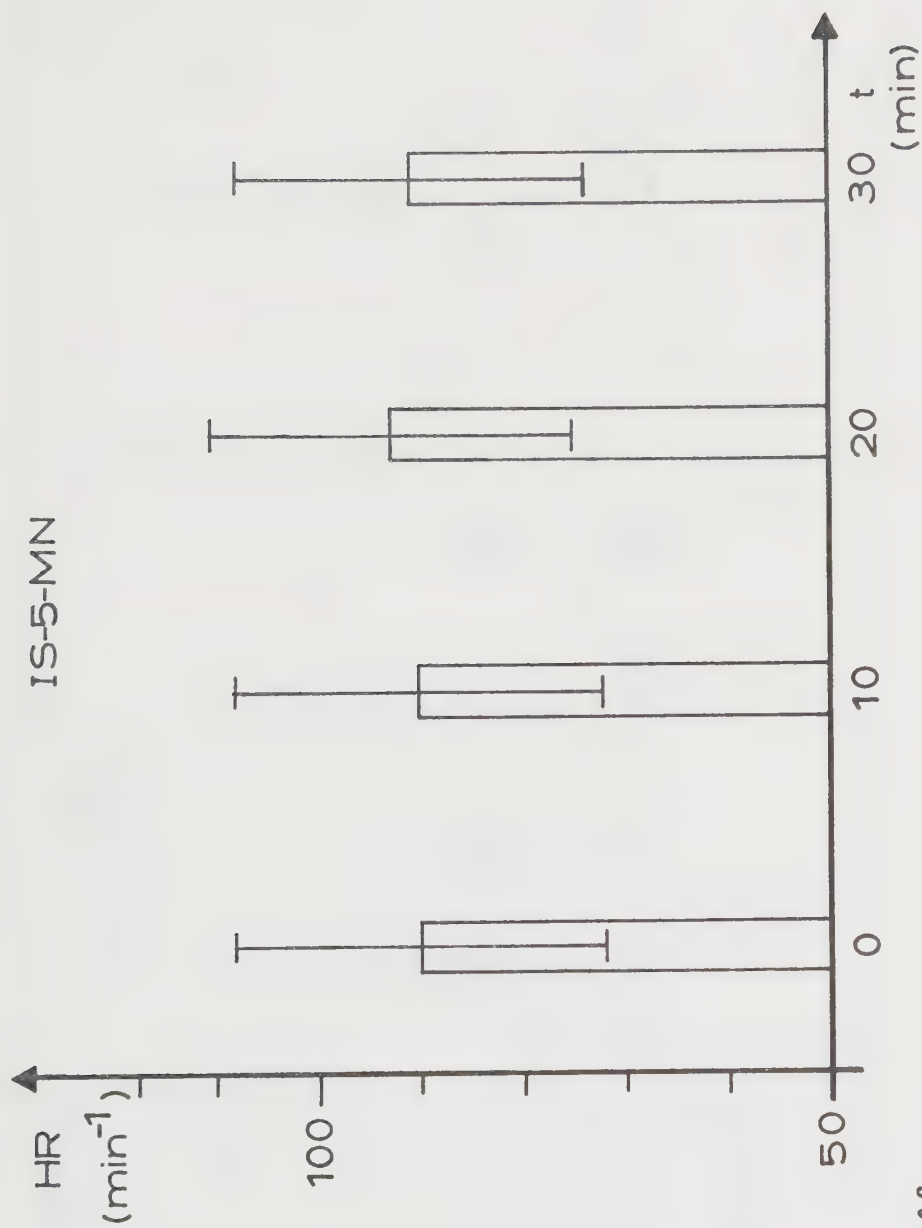
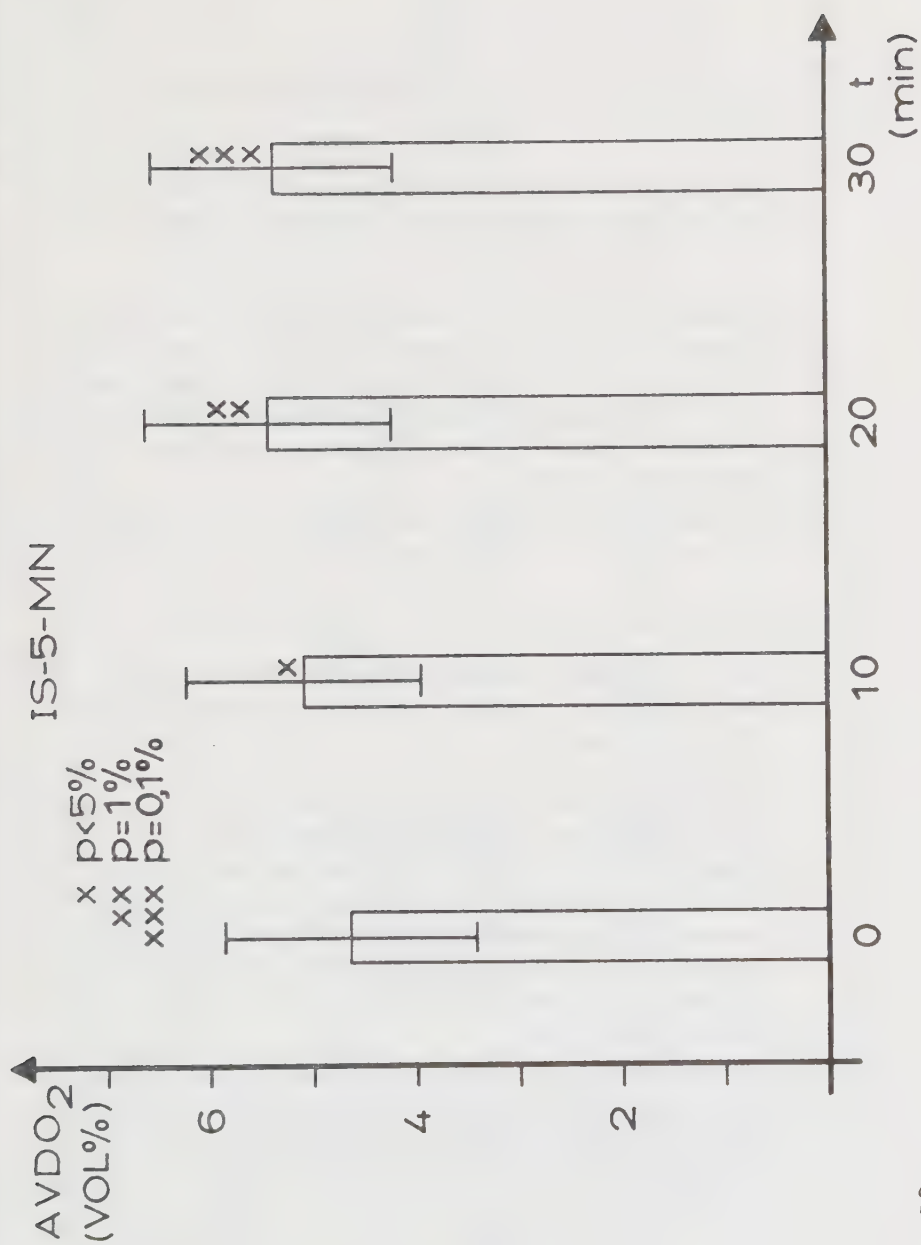


Tabelle 17

	t (min)	$\bar{x}$ (Vol.%)	t s	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test
AVD O ₂	0	4,65	1,22	11	-	-	-	-
	10	5,10	1,14	11	+0,45	+9,7	9	3
	20	5,42	1,19	11	+0,77	+16,6	9	1
	30	5,35	1,16	11	+0,70	+15,1	11	0

p = 5%
p = 1%
p = 0,1%



- o), p) Widerstandswerte im kleinen und großen Kreislauf
(Tabelle 18, Abb. 24, 25)

Der Gesamtwiderstand des kleinen Kreislaufs war bei 11, nach 30 Minuten bei 10 Patienten auswertbar. 8 Patienten lagen oberhalb des Normbereichs.

Es war im Mittel eine Abnahme des Widerstandes nach Medikamentengabe zu verzeichnen, die schon nach 10 Minuten 17 % erreichte und statistisch signifikant war. In der Folge stieg der Widerstand wieder leicht an und war gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr signifikant gesenkt.

Der Widerstand des großen Kreislaufs zeigte nur geringe Veränderungen, die statistisch nicht zu sichern waren.

- r) Plasmaspiegel nach 10 mg IS-5-MN (Tabelle 19, Abb. 26)

Die Plasmaspiegel waren bei 6 Patienten verwertbar. Bei den übrigen Patienten wurde die gaschromatographische Bestimmung durch eine störende Substanz beeinträchtigt.

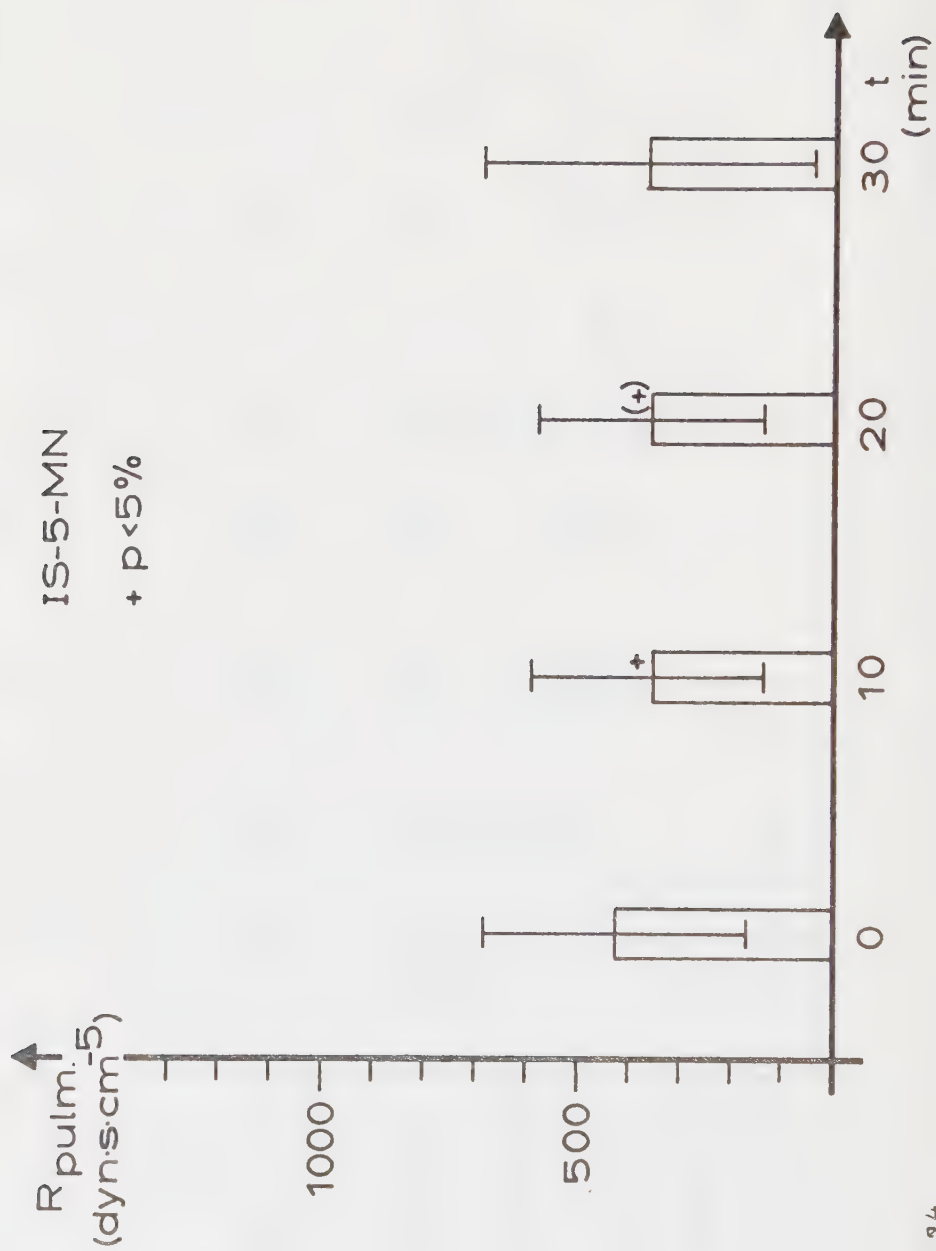
Die untere Grenze der Nachweismethode liegt bei 25 ng/ml. 2 Patienten lagen in der Kontrollperiode oberhalb dieses Wertes. 20 Minuten nach Gabe des Medikaments war der Plasmaspiegel im Mittel auf 168 ng/ml angestiegen. Nach 30 Minuten war ein weiterer Anstieg auf im Mittel 189,2 ng/ml zu verzeichnen. Die nach 20 Minuten sehr große Streubreite hatte nach 30 Minuten deutlich abgenommen.

Bei Korrelation mit den hämodynamischen Werten (Abb. 27) fand sich kein sicherer Zusammenhang, wahrscheinlich aufgrund der unter IS-5-MN geringer als unter IS-2-MN ausgeprägten hämodynamischen Veränderungen.

Tabelle 18

	t (min)	$\bar{x}$	$\pm s$	m	Änderung absolut (mm Hg)	Änderung relativ (%)	n	Signifikanz u Wilcoxon-U-Test	Student-t-Test
R _{pulm} (dyn·sec·cm ⁻⁵)	0	425,4	265,3	11	-	-	-		
	10	352,0	217,9	11	-73,4	-17,3	11	9	p < 5%
	20	354,8	219,5	11	-706	-16,6	11	10,5	p=5% t=2,24
	30	360,2	321,9	10	-65,2	-15,3	10	12	n.s.
R _{system} (dyn·sec·cm ⁻⁵)	0	1661,4	416,4	11	-	-	-		
	10	1806,8	483,6	11	+145,4	+8,8	11	11	n.s.
	20	1747,6	440,3	11	+86,2	+5,2	11	21	n.s.
	30	1729,3	435,3	11	+67,9	+4,1	11	23	n.s.

- 35 -



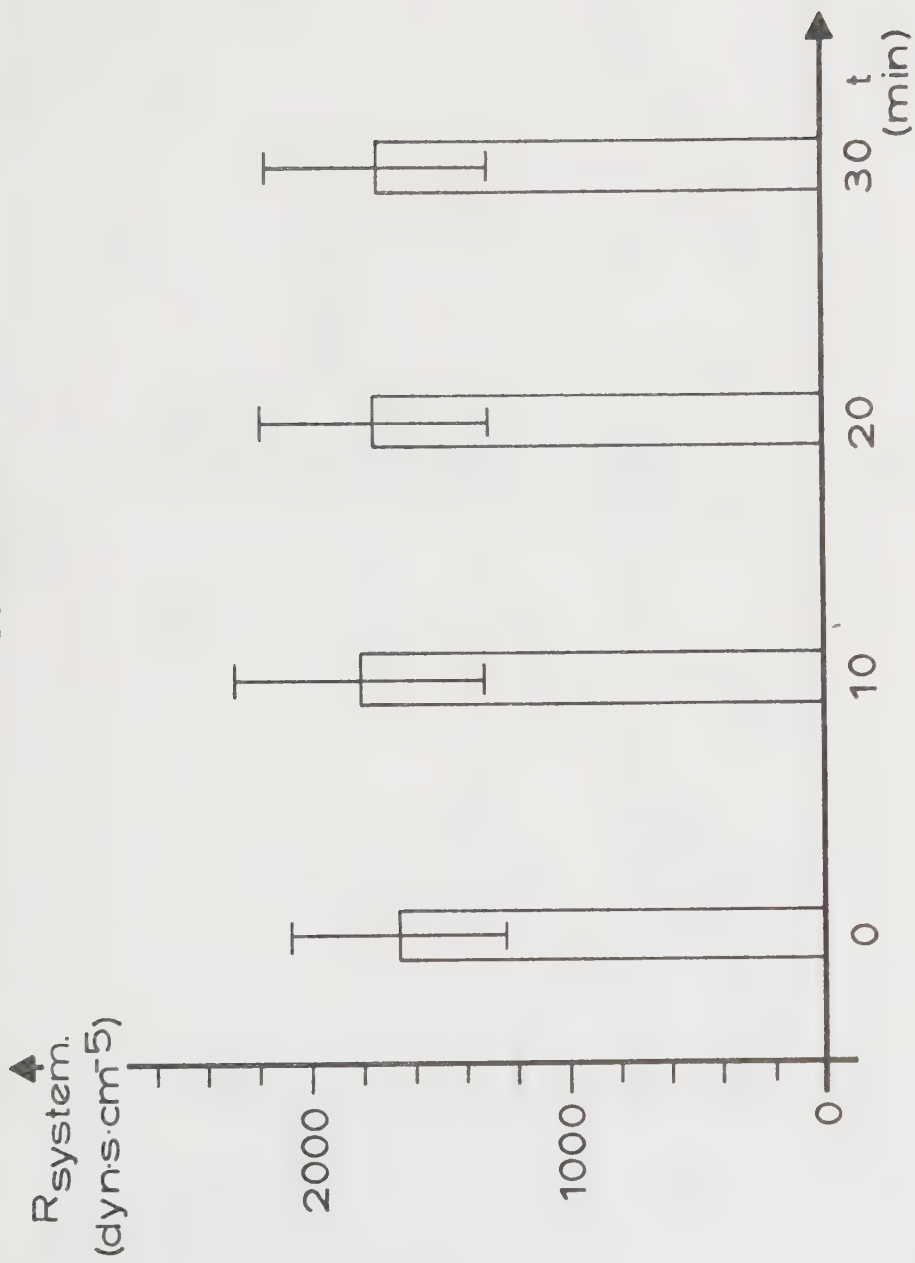
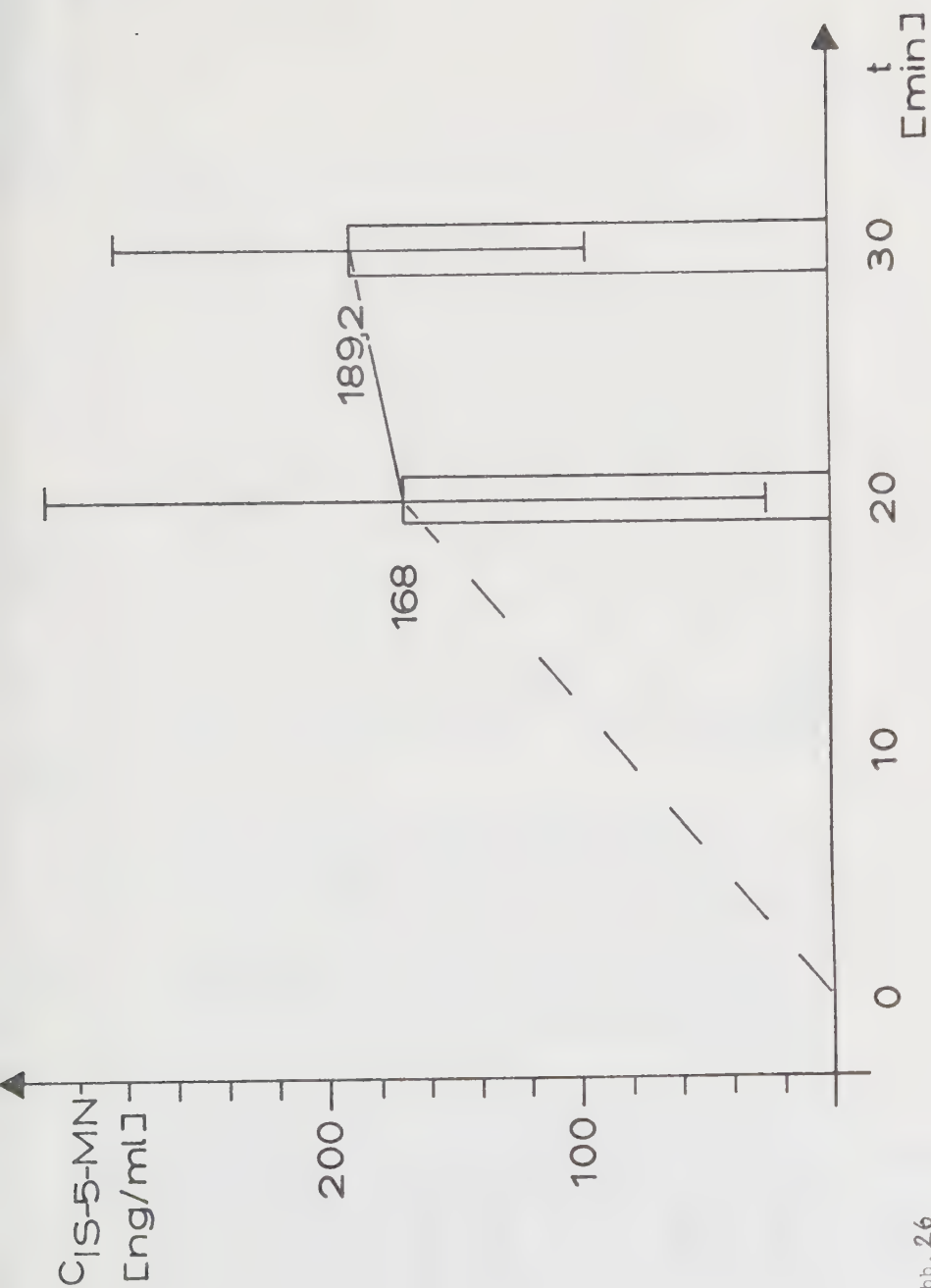


Tabelle 19

Plasmaspiegel nach 10 mg IS-5-MN oral bei 6 Patienten (ng/ml)

Patienten	0	10	20	30 min.
1	< 25	-	121	132
2	< 25	-	56	194
3	< 25	-	85	128
4	93	-	288	296
5	72	-	400	306
6	25	-	58	79
	< 25	-	168,0	189,2
			+ 142,8	+ 94,1





5) Vergleich zwischen IS-2-MN und IS-5-MN

a) Gleichsinnige Veränderungen

Der systolische Pulmonalarteriendruck konnte durch beide Substanzen in der gleichen Größenordnung (ca. 20 % des Ausgangswertes) gesenkt werden, wobei der tiefste Druckwert unter IS-2-MN nach 30 Minuten, unter IS-5-MN nach 20 Minuten gemessen wurde. Nach IS-5-MN war bis zur 30. Minute ein geringes Ansteigen des Druckes zu beobachten.

Der diastolische Pulmonalarteriendruck sank ebenfalls nach beiden Substanzen ab. Das Ausmaß der Drucksenkung war nach IS-2-MN jedoch mit 27 % etwa doppelt so groß wie nach IS-5-MN mit 14 %.

Auch der mittlere Pulmonalarteriendruck sank unter IS-2-MN mit 30 % etwa doppelt so stark ab wie unter IS-5-MN (ca. 14 %).

Wie zu erwarten, gelten ähnliche Verhältnisse auch für den PCP_{mittel} (35 bzw. 14 %) und für den LVEDP (49 bzw. 24 %).

Der systolische Aortendruck zeigte im Ausmaß der Drucksenkung ebenfalls ein Verhältnis von etwa 2:1. Unter IS-2-MN sank der Druck um 18 %, unter IS-5-MN um 10 % des Ausgangswertes.

Der Herzindex nahm unter beiden Substanzen um gleiche Prozentsätze von 11 bis 12 % ab. Diese Abnahme wurde unter IS-5-MN nach 30 Minuten, unter IS-2-MN nach 20 Minuten beobachtet, wobei es bei letzterer Substanz in den folgenden 10 Minuten zu einem deutlichen Wiederanstieg des Herzindex kam.

Die Herzfrequenz wurde von beiden Substanzen nicht sicher beeinflusst.

Die Abnahme des Gesamtwiderstandes im kleinen Kreislauf war unter IS-2-MN mit 23 % etwas stärker ausgeprägt als unter IS-5-MN (17 %).

b) Gegensinnige Veränderungen

Der diastolische Aortendruck zeigte unter beiden Substanzen ein gegensätzliches Verhalten. Unter IS-2-MN kam es zu einer zunehmenden Drucksenkung, die nach 30 Minuten statistisch signifikant wurde und 11 % des Ausgangswertes erreichte.

Unter IS-5-MN kam es schon nach 10 Minuten zu einem geringen, aber signifikanten Druckanstieg um 5,3 %. In der zweiten und dritten 10-Minuten-Periode näherte sich der diastolische Aortendruck wieder dem Ausgangswert.

Gegensinnig verhielt sich auch die AVD_{O_2} . Während sie unter IS-5-MN zu allen Meßzeitpunkten signifikant anstieg, sank sie unter IS-2-MN zunächst ab, um nach 30 Minuten den Ausgangswert wieder zu erreichen. Während der Anstieg der AVD_{O_2} unter IS-5-MN mit dem Abfall des Herzindex korreliert, ist das Verhalten unter IS-2-MN mit der Abnahme des Herzindex nicht in Einklang zu bringen.

Dem unentschiedenen Verhalten des Schlagvolumens mit geringen Schwankungen um den Ausgangswert unter IS-2-MN steht eine signifikante Abnahme des Schlagvolumens unter IS-5-MN gegenüber.

c) Vergleich der Plasmaspiegel

Sowohl IS-2-MN als auch IS-5-MN wurden in den ersten 20 Minuten nach oraler Gabe resorbiert, so daß Plasmaspiegel meßbar wurden.

Diese lagen nach beiden Substanzen nach 20 und 30 Minuten in einem vergleichbaren Konzentrationsbereich zwischen 170 und 190 ng/ml.

Während IS-5-MN von der 20. bis zur 30. Minute deutlich anstieg, war bei IS-2-MN ein gleichbleibend hoher Plasmaspiegel zu beobachten.

Es bestehen Hinweise auf eine lineare Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel des IS-2-MN und dem Ausmaß der Druckreduktion, mindestens im Bereich größerer Druckänderungen.

Für IS-5-MN ließ sich ein Zusammenhang nicht sichern.

V. Diskussion

1) Vergleich der Mononitrate mit ISDN

Beide Mononitrate zeigen hämodynamische Wirkungen, die mit den bekannten Wirkungen des ISDN vergleichbar sind:

Abfall der Druckwerte im kleinen Kreislauf, geringer auch im großen Kreislauf, Reduktion des Widerstandes im kleinen Kreislauf und Einflüsse auf Herzindex und Schlagvolumen, deren Richtung wohl von den Ausgangswerten abhängt. ¹⁴

Quantitativ liegt die Drucksenkung unter IS-2-MN in der gleichen Größenordnung wie unter ISDN, unter IS-5-MN ist sie während der geprüften 30-Minuten-Periode bei gleicher Dosierung deutlich geringer ausgeprägt.

2) Die vorliegende Untersuchung hat Hinweise auf eine Plasmaspiegel-Wirkungs-Beziehung bei IS-2-MN ergeben.

Allerdings bestehen hier zwei schwerwiegende Vorbehalte:

- a) Die Beziehung zeigt sich nur bei einem Teil der Patienten, und zwar nur dann, wenn Patienten mit geringer Druckreduktion unter 18 % nicht in die Korrelationsanalyse einbezogen werden. Es könnte sich um Patienten handeln, die nicht oder weniger auf das Mononitrat ansprechen, es können aber auch Fehler bei der Messung der hämodynamischen Werte oder bei der Lagerung oder Analyse der Plasmaproben aufgetreten sein.
- b) Die Plasmaspiegel sind nur bedingt verwertbar, da eine die gaschromatographische Bestimmung störende Substanz in allen IS-2-MN-Proben vorhanden war, deren Einfluß auf die Höhe der Plasmaspiegel nicht sicher abzuschätzen ist.
- c) Für IS-5-MN konnte eine Plasmaspiegel-Wirkungs-Beziehung nicht hergestellt werden. Ein Grund hierfür könnte in der geringeren Wirkung dieses Mononitrates bei etwa gleicher Höhe der Plasmaspiegel liegen. In weiteren Untersuchungen sollten höhere Dosierungen erprobt werden. Dabei ist Vorsicht geboten: Bei der Patientin, die den höchsten Mononitratspiegel von 705 ng/ml in dieser Untersuchung aufwies, und zwar schon nach 20 Minuten, mußte die Untersuchung kurz nach diesem Zeitpunkt wegen arteriellen Druckabfalls, Abfalles des Herzindex und Bradycardie abgebrochen werden.

- 3) Frühere Untersuchungen über beide Mononitrate 5, 6, 7, 10, 11 konnten bestätigt werden. Im Plasma konnten schon nach 10 Minuten, sicherer nach 20 und 30 Minuten, Spiegel beider Mononitrate nachgewiesen werden, wie sie in dieser Größenordnung auch nach Applikation von 5 mg ISDN gefunden werden, allerdings erst nach 1 1/2 bis 2 Stunden.¹⁵ Ob die Plasmaspiegel nach der 30. Minuten weiter ansteigen, kann in der vorliegenden Untersuchung nicht geklärt werden.

Die geringe^{er} hämodynamische Wirkung des IS-5-MN konnte ebenso wie in den vorangegangenen klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden.^{10, 11} Bei gleicher Dosierung und vergleichbaren Plasmaspiegeln waren die hämodynamischen Wirkungen des IS-5-MN prozentual etwa halb so stark ausgeprägt wie die des IS-2-MN.

- 4) Das gegensinnige Verhalten des diastolischen Aortendruckes und der arteriovenösen Sauerstoffdifferenz, letztere insbesondere im Verhältnis zum Herzindex, bleibt unklar und sollte weiter untersucht werden.

VI. Zusammenfassung

Bei 28 Patienten wurden vor und 10, 20 sowie 30 Minuten nach oraler Gabe von 10 mg IS-2-MN, 5 mg IS-2-MN, 10 mg IS-5-MN oder Placebo hämodynamische Werte und die Mononitrat-Plasmaspiegel bestimmt.

Gemessen wurden Pulmonalarteriendruck, Pulmonalkapillarmitteldruck, linksventriculärer und Aortendruck, Herzminutenvolumen, Herzfrequenz und arteriovenöse Sauerstoffdifferenz. Berechnet wurden Widerstandswerte im kleinen und großen Kreislauf.

Bereits nach 10 Minuten zeigten beide Substanzen hämodynamische Effekte, die nach 20 und 30 Minuten meist stärker ausgeprägt waren. Es kam zu einer signifikanten Verminderung des PCP_{mittel} , des PAP_{syst} , des PAP_{diast} , des PAP_{mittel} und des LVEDP. Das Ausmaß der Druckabnahme war nach IS-2-MN größer (Reduktion um 23 bis 35 % der Ausgangswerte) als nach IS-5-MN (um 14 bis 24 %). Der Gesamtwiderstand des kleinen Kreislaufs nahm nach beiden Substanzen in der gleichen Größenordnung (um 23 bzw. 17 %) ab. Ebenso war eine Reduktion des systolischen Aortendruckes zu beobachten (um 18 bzw. 8 %), während sich der diastolische Aortendruck unterschiedlich verhielt: IS-2-MN führte zu einer Verminderung um 11 %, IS-5-MN zu einem Anstieg um 5 % nach 10 Minuten. Später war der Druckanstieg weniger ausgeprägt und nicht mehr signifikant. Unklar ist auch das gegensinnige Verhalten der AVD_{O_2} , die unter IS-2-MN um 6 % (nicht signifikant) abnahm, unter IS-5-MN jedoch hochsignifikant um 17 % zunahm, obwohl der Herzindex nach beiden Substanzen gleichsinnig und statistisch signifikant um jeweils 12 % abnahm. Nicht wesentlich beeinflusst wurden Herzfrequenz und Widerstand im großen Kreislauf.

20 Minuten nach beiden Mononitraten waren Plasmaspiegel in einer Höhe nachweisbar, wie sie auch nach therapeutischen Dosen von ISDN, hier allerdings erst nach 1 1/2 bis 2 Stunden, gefunden werden.

Es ergaben sich Hinweise auf eine Korrelation zwischen Plasmaspiegeln und hämodynamischer Wirkung bei IS-2-MN. Hier sind allerdings methodische Vorbehalte zu machen.

Insgesamt ließ sich zeigen, daß beide Mononitrate auch bei oraler Gabe deutliche hämodynamische Wirkungen haben. Diese sind qualitativ den Wirkungen des Isosorbiddinitrat vergleichbar. Der geringere Effekt des IS-5-MN war nach tierexperimentiellen und klinischen Voruntersuchungen zu erwarten. Die Hinweise auf eine gegensinnige Wirkung beider Substanzen und auf eine Korrelation zwischen Plasmaspiegel und Hämodynamik rechtfertigen weitere Untersuchungen.

VII. Schluß

Von beiden Mononitraten bietet eher das IS-5-MN als das IS-2-MN Möglichkeiten zur klinischen Anwendung. Vorteilhaft könnte sich die Plasmahalbwertszeit von etwa 5 Stunden 16 auswirken. Ein weiterer Vorteil liegt in der sehr guten Bioverfügbarkeit ¹⁷. Nachteilig ist die geringe^{re} Wirkungsstärke gegenüber ISDN und IS-2-MN. Sie müßte durch höhere Dosierung ausgeglichen werden. Sowohl IS-2-MN als auch IS-5-MN dürften dem ISDN unterlegen sein, was die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes betrifft. Beide Substanzen kommen also zur Kupierung des Angina-pectoris-Anfalls nicht infrage. Ob sie Vorteile bei der Angina-pectoris-Prophylaxe bieten, wird noch zu prüfen sein.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Needleman, P, Hunter, FE, (1965), Mol. Pharmacol. 1; 77-86
The Transformation of Glyceryl Trinitrate and other Nitrates
by Gluthathione-Organic Nitrate Reductase.
- 2) Needleman, P, Johnson, EM (1975) in: Needleman, P. (Herausg.)
Handbuch der experimentiellen Pharmakologie 40, 77-78; 89
Biotransformation of Organic Nitrates.
- 3) Mannes, GA, Goebel, G, Jennerwein, G, Rudolph, W (1980) in:
Rudolph, W, Schrey, A. (Herausg.) Nitrate II, Urban & Schwar-
zenberg, München, S. 374-377; Plasmakonzentrationen, Wir-
kundsdauer und Wirkungsstärke von Langzeit-Isosorbiddinitrat.
- 4) Dietz, AJ, Jr., (1967) Biochem. Pharmacol. 16; 2447-2448.
The Biotransformation of Isosorbide Dinitrate in Dogs and
Humans.
- 5) Chasseaud, LF, Down, WH, Grundy, RK (1975) Europ. J. Clin.
Pharmacol. 8; 157-160: Concentrations of the Vasodilator
Isosorbide Dinitrate and its Metabolites in the Blood of
Human Subjects
- 6) Stauch, M, Grewe, N, Nissen, H (1975) Verh. Dtsch. Ges.
Kreislaufforschung 41, 182-184: Die Wirkung von 2- und 5-Iso-
sorbidmononitrat auf das Belastungs-EKG bei Koronarinsuffi-
zienz.
- 7) Michel, D, (1976) Herz-Kreislauf 8; 444-447: Der Einfluß von
Metaboliten des Isosorbiddinitrats auf das Belastungs-EKG
bei Koronarinsuffizienz
- 8) Chasseaud, LF, Taylor, T, (1980) in: Rudolph, W, Schrey, A.
(Herausg.) Nitrate II, Urban & Schwarzenberg, München, S. 22-
28: Plasma Concentrations and Comparative Bioavailability of
Isosorbide Dinitrate after Sublingual, Oral or Cutaneous Doses
to Human Subjects.

- 9) Hennermann, KA, Becker, HJ, Kaltenbach, M (1980) in:
Rudolph, W, Schrey, A, (Herausg.) Nitrate II, Urban &
Schwarzenberg, München, S.368-371: Vergleich der Wirkungs-
dauer und Intensität von 40 mg isoket^R bzw. isoket^R retard
im Belastungs-EKG bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.
- 10) Stauch, M, Grewe, N (1980) in:
Rudolph, W, Schrey, A, (Herausg.) Nitrate II, Urban &
Schwarzenberg, München, S. 378-385: Die Wirkung von Isosorbid-
dinitrat, Isosorbid-2- und 5-Mononitrat auf das Belastungs-
EKG und auf die Hämodynamik während Vorhofstimulation bei
Patienten mit Angina pectoris.
- 11) Seidel, F, Michel, D, (1980) in:
Rudolph, W, Schrey, A, (Herausg.) Nitrate II, Urban & Schwar-
zenberg, München, S. 415-417: Hämodynamische Untersuchungen
und Blutspiegelbestimmungen nach oraler Verabreichung von
2-Isosorbidmononitrat.
- 12) Ramm, B, Hofmann, G, (1976), Biomathematik und medizinische
Statistik, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- 13) Cavalli-Sforza, L, (1972), Grundzüge biologisch-medizinischer
Statistik, 3. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart.
- 14) Baligadoo, S, Ingrand, JC, Maiti, D, Chiche, P, (1980) in:
Rudolph, W, Schrey, A, (Herausg.) Nitrate II, Urban & Schwar-
zenberg, München, S275-285: The Influence of Initial Haemo-
dynamic Parameters on the Haemodynamic Response to two Nitrate
Derivates: The Relevance of Initial Values of Systemic Vascular
Resistance, Pulmonary Artery Wedge Pressure and Cardiac Output.
- 15) Chasseaud, LF, Taylor, T, (1980), Vortrag auf dem III. Nitrat-
Symposion, Publikation in Vorbereitung:
Pharmacokinetics of Isosorbide Mononitrate in Humans.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. D. Michel für die Themenstellung und seine wertvollen Ratschläge bedanken. Den Oberärzten Dr. W. Zimmermann und Dr. G. Alber sowie Herrn Dr. G. Spangenberg danke ich für ihre Mitwirkung bei den Herzkatheteruntersuchungen, ebenso den Schwestern im Herzkatheter-Labor der Stiftsklinik Augustinum. Endlich bedanke ich mich bei Herrn Dr. L.F. Chasseaud für die Durchführung der Plasmaspiegelbestimmungen.

L e b e n s l a u f

von

Friedrich Seidel

Ich wurde am 21.1.1946 in Donauwörth als Sohn von Friedrich und Hildegard Seidel, geb. Walter geboren. In den Jahren 1952 - 1956 besuchte ich die Volksschule in Heroldingen / Ries, von 1956 - 1961 das humanistische Progymnasium Oettingen / Bay. und von 1961 - 1965 das humanistische Karlsgymnasium in München - Pasing. Von 1965 - 1966 leistete ich Militärdienst, von 1966 - 1967 nach Kriegsdienstverweigerung Zivildienst als Krankenpflegehelfer in der Stiftsklinik Augustinum München.

Von 1967 - 1973 studierte ich Humanmedizin an den Universitäten München und Berlin. Abschluß des Studiums mit dem Staatsexamen 1973 in München. Nach einer internistischen Medizinalassistentenzeit an der I. Medizinischen Klinik der Universität München und einer chirurgischen Medizinalassistentenzeit am Kreis Krankenhaus Holzkirchen erhielt ich 1974 die Approbation.

Meine internistische Ausbildung begann ich 1975/1976 im Kreis Krankenhaus Miesbach. Seit 1976 befinde ich mich in der Weiterbildung zum Internisten an der Stiftsklinik Augustinum in München.

